



Caractérisation de solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialités, confrontation à d'autres techniques

María Graciela Cares Pacheco

► To cite this version:

María Graciela Cares Pacheco. Caractérisation de solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialités, confrontation à d'autres techniques. Génie des procédés. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2014. Français. NNT : 2014EMAC0013 . tel-01149190

HAL Id: tel-01149190

<https://theses.hal.science/tel-01149190>

Submitted on 6 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

l'École Nationale Supérieure des Mines d'Albi-Carmaux conjointement avec l'INP Toulouse

Présentée et soutenue le vendredi 28 novembre 2014 par :

MARÍA GRACIELA CARES PACHECO

Caractérisation de solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialités, confrontation à d'autres techniques

JURY

Frédéric VILLIERAS	Directeur de recherche CNRS, Université de Lorraine	Président de jury
Marianne GRABER	Professeur, Université de la Rochelle	Rapporteur
Renaud DENOYEL	Directeur de recherche CNRS, Université de Aix-Marseille	Rapporteur
Jean ALIÉ	Docteur, Sanofi R&D Montpellier	Examinateur
Guadalupe VACA-MEDINA	Docteur, Université de Toulouse, INP-ENSIACET	Examinateur
Jean-Jacques LETOURNEAU	Maître assistant, École des Mines d'Albi-Carmaux	Examinateur
Fabienne ESPITALIER	Professeur, École des Mines d'Albi-Carmaux	Examinateur
Rachel CALVET	Maître assistant HDR, École des Mines d'Albi-Carmaux	Co-Directeur

École doctorale et spécialité :

MEGEP : Génie des procédés et de l'Environnement

Unité de Recherche :

Centre RAPSODEE, CNRS - UMR 5302, École des Mines d'Albi-Carmaux

Directeur(s) de Thèse :

Élisabeth RODIER et Rachel CALVET

À la mémoire de Élisabeth Rodier ...

Résumé

Caractérisation des solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialités, confrontation à d'autres techniques

Le polymorphisme revêt un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique puisqu'il concerne plus de 80% des principes actifs (PA). Les différences de propriétés physicochimiques entre deux polymorphes peuvent influencer sur la mise en forme galénique de la molécule active, sa biodisponibilité, sa stabilité lors du stockage voire même sur son activité.

D'un point de vue industriel, l'hétérogénéité de surface d'un solide pharmaceutique semble jouer un rôle fondamental, lors de sa mise en forme mais aussi lors de son stockage. Néanmoins, les interactions de surface avec l'environnement de ce type de solides sont des phénomènes de faible amplitude et donc très difficiles à quantifier. Les techniques de mouillabilité, les plus utilisées, relient le travail d'adhésion à l'énergie de surface par la mesure de l'angle de contact entre le solide et un liquide. La valeur de l'énergie de surface obtenue, n'a qu'un caractère statistique qui caractérise un comportement macroscopique global du solide d'étude. Cette notion perd toute signification à l'échelle microscopique et donc ne répond pas aux besoins actuels de l'industrie pharmaceutique. L'objectif de cette étude est donc de quantifier l'anisotrope énergétique de surface des solides d'intérêt pharmaceutique. La Chromatographie Gazeuse Inverse (CGI) apparaît alors comme une méthode de choix pour caractériser les propriétés de surface de solides divisés.

L'étude de l'énergie de surface par CGI à dilution infinie, au travers d'une étude rigoureuse du domaine de Henry, nous a permis de distinguer, en surface, les formes polymorphes α , β et δ du D-mannitol. De plus, elle nous a permis de faire un lien entre la composante dispersive de l'énergie de surface et des procédés de génération et de mise en forme, tels que l'atomisation et le cryobroyage. Les augmentations d'énergie de surface à la suite de ces procédés ont été attribués aux changements intrinsèques de la particule, telles que sa taille et sa morphologie.

Mots clés : Solides pharmaceutiques, Chromatographie Gazeuse Inverse, Polymorphisme, Caractérisation de surface, Séchage par atomisation, Cryobroyage.

Abstract

Characterization of organic solids by inverse gas chromatography : potential, confrontation with other techniques.

The polymorphism phenomenon is of great interest in the pharmaceutical field since it concerns more than 80% of the active pharmaceutical ingredients (API). Differences in physicochemical properties between polymorphs are known to influence the formatting dosage of the active molecule (compression during tableting), bioavailability, toxicity and stability under storage conditions.

From an industrial point of view, the surface heterogeneity of pharmaceutical solids seems to play a fundamental role in formatting but also during storage. However, organic solid's surface interactions are small amplitude phenomenon and therefore very difficult to quantify. Wettability techniques, the most commonly used, relate the work of adhesion to the surface energy by measuring the contact angle between the solid and a liquid. The value of the surface energy obtained has a statistical nature that characterizes a global macroscopic behavior of the solid. This concept becomes meaningless at microscopic level and therefore does not respond to the existing and growing needs of the pharmaceutical industry. The objective of this study is to quantify the anisotropic surface energy of pharmaceutical solids. The inverse gas chromatography (IGC) will appears as the technique of choice for characterizing divided solid surface properties.

The study of the surface energy using IGC at infinite dilution, through a rigorous study of Henry's domain, allowed us to distinguish the polymorphic forms α , β and δ of D-mannitol. In addition, we were able to make a connection between the dispersive component of the solid's surface energy and the generation and forming processes, such as spray drying (SD) and cryo-milling (CM). Surface energy increments after SD and CM were attributed to changes of the intrinsic characteristics of the particles such as size and morphology.

Keywords : Pharmaceutical solids, Inverse Gas Chromatography, Polymorphism, Surface characterisation, Spray-drying, Cryo-milling.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes rapporteurs, Mme. Graber et M. Denoyel, pour leur temps et leur réactivité. Vos commentaires ont été très enrichissants pour moi. Je remercie aussi Monsieur le président du jury M. Villieras pour son interaction et ses critiques très productives. A ces remerciements, je n'oublie pas d'ajouter les membres du jury G. Vaca-Medina, F. Espitalier, J. Alié et J.-J. Letourneau pour leur soutien avec ces travaux de thèse.

Je remercie aussi l'équipe du laboratoire de Chimie Agro-industrielle de Toulouse, spécialement à Antoine Rouilli et Guadalupe Vaca-Medina pour nous avoir laissé utiliser leur appareil à plein temps ces derniers mois. Merci Guadalupe, tu nous as formées sur l'appareil et tu as mis beaucoup de ta personne pour nous permettre d'aller plus loin dans ce travail.

C'est difficile d'écrire cette partie de ma thèse peut-être parce que j'ai beaucoup de personnes à remercier et je ne veux oublier personne... ou peut-être parce que ces derniers mois ont été si durs et je sens que je dois être reconnaissante pour toute l'aide reçue.

Je remercie Sylvie et Séverine, pour toute leur aide, vous avez pris part activement à cette thèse et je suis très reconnaissante pour votre travail mais aussi pour vos qualités humaines. Merci à Laurène pour m'avoir formée à la spectroscopie confocal Raman, pour ton temps et ta bonne humeur. Merci à Véronique, Christine, Philippe et Lolo pour leurs analyses et leur temps, bien sûr aussi pour votre bonne humeur. Je suis très heureuse d'avoir travaillé avec vous tous.

Merci à Anne-Marie pour avoir été si gentille et efficace. Tu es quelqu'un de génial. Je remercie aussi Patricia et Ange pour leur support. Je suis très reconnaissante pour vos qualités humaines.

À Fabienne parce qu'elle m'a donné l'opportunité de faire ma thèse au centre RAPSO-DEE, pour son soutien permanent, tout au long de ma thèse, même maintenant. Je te remercie d'avoir pris ma thèse en mains au dernier moment, mais aussi pour m'avoir aidée dans la partie cristallisation si loin de mes domaines en tant que physicienne ! Tu as d'énormes qualités humaines, tellement nécessaire dans notre société. Merci.

À Jean-Jacques pour son soutien, son expertise dans la partie thermodynamique, pour sa bonne humeur (bizarre parfois, mais rigolo)... pour avoir été là, en dépit de la douleur. Merci JJ !

Aux autres maîtres de conférences qui ont d'une façon ou d'une autre participé à mon parcours dans l'école des mines ; spécialement à Laurence, Alain, Olivier L. et Fabien.

À mes amis brésiliens Jacque, Nayanne, Suenia, Andrea, Bruna, Zenia, Analice et Paulo. Vous avez tous rempli ces dernières années de bonheur, de belles soirées dansantes, de rigolades, de sincérité, de chaleur humaine, cette chaleur si latino-américaine.

Il faut être bien entouré pendant une thèse et j'ai eu beaucoup de chance, avec de superbes copains de bureau : William-Tania, Su, Zenia, Paulo, Claire et Lucia. Il y a aussi les copains d'épi : Fanny, Zoé et Tassadit vous aussi resterez à toujours dans mon cœur. Il y a les copains des copines, Raffaella, Benjamin et Moussa et tous les doctorants qui rendent plus agréable le travail et les soirées : à Marta, Hélène, Christophe. À ceux qui viennent d'arriver Leo, Haithem et Hugo.

Quand tu pars à 13000 km de distance des tiens, c'est si important d'être bien entouré et moi, j'ai eu la chance de vous avoir eu à vous tous. Gracias amigos!!!

Je ne peux pas finir sans remercier mes "chefs", mes directrices et amies ...

J'ai écrit ma thèse en pleurant et je ne peux pas retenir mes larmes en écrivant ces remerciements. Le départ de Élisabeth, si précipité, si dur, nous a touché au fond de nos cœurs. Je l'ai vue se battre de toutes ses forces, vivre avec l'espoir, le désespoir, la douleur ... Tu m'as donné ton temps, ton support jusqu'à la fin. Je te serai toujours reconnaissante. Tu as marqué ma vie.

Rachel, nous avons ri et pleuré ensemble et je sais que tu as été autant touchée que moi avec le départ d'Élisabeth. Tu as mis beaucoup de temps dans ma thèse et pour moi, je te remercie. Nous avons eu des difficultés techniques, professionnelles et humaines. Et toi, tu es toujours restée à mes côtés pour me soutenir, pour m'aider, à respecter mon espace et ma façon de travailler. Tu as su me remonter le moral, me féliciter et me pousser. Tout ceci a été fondamental pour moi.

Merci à vous deux pour m'avoir permis de me développer, d'aller plus loin dans mes doutes et pour m'avoir poussée jusqu'à la fin. Merci mes "chefs", merci.

À mes parents, pour m'avoir laissée voler si loin du nid, pour m'avoir poussée vers d'autres horizons, pour leur amour et leur support.

À Stéphane pour son soutien, sa patience et son amour à toute épreuve, tu as rendu surmontable tout désespoir. Merci mon amour, merci.

Table des matières

Remerciements	7
Contexte et introduction	11
1 Éléments bibliographiques	15
1.1 Introduction	15
1.2 L'état solide	16
1.2.1 L'état cristallin	16
1.2.2 L'état amorphe	19
1.2.3 Les solides d'intérêt pharmaceutique	20
1.3 La physique de surface : le phénomène d'adsorption	23
1.3.1 Généralités sur l'adsorption	23
1.3.2 Les isothermes d'adsorption	24
1.3.3 L'adsorption physique et les forces intermoléculaires	28
1.4 L'énergie de surface	30
1.4.1 Les interfaces	31
1.4.2 L'équation de Young-Dupré	34
1.4.3 Les modèles physiques : relation entre travail d'adhésion et énergie de surface	35
1.5 Les techniques expérimentales de détermination de l'énergie de surface	39
1.5.1 Généralités	39
1.5.2 La montée capillaire	41
1.5.3 La Gravimétrie de Sorption de Vapeur - DVS	43
1.5.4 La Chromatographie Gazeuse Inverse ou CGI	44
1.6 Conclusions	48
2 Le mannitol	51
2.1 Introduction	51
2.2 Le choix du solide	52
2.2.1 Les critères de choix	52
2.2.2 Le mannitol : état de l'art	53
2.3 La cristallisation des polymorphes du mannitol	57
2.3.1 Matériaux	57
2.3.2 Étude de solubilité	57
2.3.3 Protocoles de cristallisation	60
2.4 Caractérisation physique	64

2.4.1	Méthodes spectroscopiques : étude des arrangements	64
2.4.2	Méthodes thermiques : étude de transitions	69
2.4.3	Analyses de taille et morphologie : étude de faciès	72
2.5	Conclusion	74
3	Caractérisation de la surface	77
3.1	Introduction	77
3.2	Les aspects théoriques de la CGI-DI	79
3.2.1	Le temps de rétention	79
3.2.2	Aspects thermodynamiques	80
3.2.3	Détermination de l'énergie de surface	83
3.2.4	Hétérogénéité de surface	85
3.2.5	La CGI dans le domaine pharmaceutique : état de l'art	86
3.3	Méthodes expérimentales d'analyse de l'énergie de surface	90
3.3.1	La montée capillaire	90
3.3.2	L'adsorption de gaz ou vapeur	91
3.4	Résultats et Discussion	95
3.4.1	Isotherme d'adsorption et surface spécifique	95
3.4.2	L'énergie de surface	97
3.5	Conclusions	107
4	Effets de la taille et de la morphologie des particules sur l'énergie de surface	111
4.1	Introduction	111
4.2	La CGI, un outil pour suivre les modifications physico-chimiques de surface : état de l'art	112
4.3	Procédés de préparation des échantillons	118
4.3.1	Le séchage par atomisation	118
4.3.2	Le cryo-broyage	118
4.4	Résultats et Discussion	120
4.4.1	Influence de la taille	120
4.4.2	Le séchage par atomisation	122
4.4.3	Le cryobroyage	125
4.4.4	Discussion	134
4.5	Conclusions	138
	Conclusion générale et perspectives	141
	Nomenclature	147
	Table des figures	151
	Liste des tableaux	155
	Bibliographie	157

Contexte et introduction

Parmi les équipes de recherche de l'UMR RAPSODEE à l'école des Mines d'Albi, certaines ont dédié leur activité à la caractérisation de surface des solides divisés. L'étude de solides organiques par CGI a constitué un sujet de recherche original pour le centre dont l'expérience ne reposait que sur l'étude, par cette même technique, de solides minéraux. De plus, l'application de la CGI à l'impact du polymorphisme sur les propriétés de surface a été rarement traité dans la littérature.

Plus de 90 % des principes actifs et excipients sont administrés sous forme solide, et la plupart d'entre eux est prescrit par voie orale (Bauer, 2005). Les solides d'intérêt pharmaceutique doivent répondre à des exigences en termes de biodisponibilité, solubilité et stabilité. Actuellement, les spécificités requises pour leur mise en forme sont de plus en plus strictes : plage granulométrique resserrée, exigences sur la morphologie et les propriétés de surface du produit, etc. Il est ainsi essentiel de maîtriser les caractéristiques physicochimiques de ces solides afin d'assurer une bonne aptitude à la fabrication de la forme galénique, la stabilité de cette forme et la libération contrôlée de l'actif dans l'organisme.

Il est reconnu que les propriétés de surface jouent un rôle prépondérant lors des opérations mécaniques tels que le broyage, le compactage et la compression. Plus les particules sont petites, plus celles-ci prédominent sur les propriétés de volume. Cependant, même s'il faut porter une attention particulière aux propriétés de surface du solide, il est difficile d'établir des liens entre son comportement dans les procédés et les mesures physiques (Feeley et al., 1998 ; Ward et R. K. Schultz, 1995). En effet, la plupart des solides ont de multiples énergies de surface à cause de leurs défauts, des différentes faces cristallines, des formes physiques et de la présence d'impuretés. Toutes ces possibles anisotropies, internes, externes, chimiques et/ou physiques, incluant le polymorphisme, ont des répercussions en termes de développement, de formulation et de mise en forme du solide. Il semble donc nécessaire de comprendre et de mesurer le caractère anisotrope des solides.

Même si les méthodes de caractérisations physiques et chimiques des solides pharmaceutiques sont très riches, les études de surface restent de nos jours un enjeu à développer.

D'un point de vue industriel, l'hétérogénéité de surface d'un solide pharmaceutique semble jouer un rôle fondamental, lors de sa mise en forme mais aussi lors de son stockage. Néanmoins, les interactions de surface avec l'environnement de ce type de solides sont des phénomènes de faible amplitude et donc très difficiles à quantifier. Les techniques de mouillabilité, les plus utilisées, relient le travail d'adhésion à l'énergie de surface par la mesure de l'angle de contact entre le solide et un liquide. La valeur de l'énergie de surface obtenue, n'a qu'un caractère statistique qui caractérise un comportement macroscopique global du solide d'étude. Cette notion perd toute signification à l'échelle microscopique et donc ne répond pas aux besoins actuels de l'industrie pharmaceutique.

L'objectif de cette étude est donc de quantifier l'anisotropie énergétique de surface des solides d'intérêt pharmaceutique, par différentes techniques de caractérisation de surface. La CGI apparaîtra comme une technique de choix du fait d'une grande sensibilité reliée à la quantité d'adsorbat utilisée. Grâce à un contrôle de la quantité d'adsorbat en jeu, nous essayerons de relier les propriétés de surface des solides aux paramètres intrinsèques de celui-ci, tels que ses formes cristallines, sa taille et sa morphologie.

Le **premier chapitre** de ce manuscrit concerne l'étude bibliographique générale. Il est divisé en trois parties de sorte à unifier les multiples axes menés lors de ces travaux. La première partie est dédiée aux solides d'intérêt pharmaceutique, leurs propriétés à l'état solide et au processus de cristallisation qui les génère. La deuxième partie est dédiée à la physique de surface liée aux phénomènes interfaciaux entre le solide et son environnement. Ici sont présentées les définitions de base et les mécanismes élémentaires impliqués dans le phénomène d'adsorption physique. Puis nous étudions l'énergie de surface des solides, comment la déterminer et les modèles mathématiques qui la relient au travail d'adhésion. Enfin, sont présentées les techniques d'analyse mises en œuvre pour qualifier et quantifier l'énergie de surface d'un solide : la montée capillaire, la sorption dynamique de vapeur (DVS) et la technique au cœur de notre recherche la chromatographie gazeuse inverse (CGI).

Le **deuxième chapitre** est consacré au choix du solide, la génération de ses formes polymorphes et sa caractérisation physico-chimique. Le choix du solide est fait selon des critères basés sur la toxicité, le profil polymorphique, le coût, la stabilité des formes polymorphes et la stabilité thermique. Ceci nous a amené à travailler avec le D-mannitol comme solide modèle d'étude. Ensuite, les procédés de génération des structures polymorphes du D-mannitol sont présentés, ainsi qu'une étude de solubilité sur leur milieu de génération. Finalement, les propriétés physiques des différentes formes cristallines α , β et δ mannitol sont étudiées par différentes méthodes de caractérisation telles que la diffraction des rayons X sur poudre (DRX), la spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), la spectroscopie confocal Raman, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la thermogravimétrie (ATG) et la microscopie électronique à balayage (MEB).

Le **troisième chapitre** est dédié à l'étude de la surface des polymorphes du D-mannitol. Dans une première partie les aspects théoriques de la CGI qui permettent

de lier l'énergie libre d'adsorption à l'énergie de surface du solide sont étudiés en détail. Ces bases théoriques permettront de mieux comprendre les limites de l'analyse et ses limites d'application. Ensuite un état de l'art basé sur l'utilisation de la CGI dans le domaine pharmaceutique met en évidence le choix d'orienter ces travaux de thèse vers les différentes formes cristallines d'un même solide. Enfin, les premières analyses de surface de polymorphes du D-mannitol sont présentées en mettant en évidence les potentialités de la CGI par rapport à des techniques comme la DVS et la montée capillaire.

Le *quatrième chapitre* a pour objectif de trouver un lien concret entre les propriétés de surface du solide et deux paramètres en particulier caractérisant la particule : la taille et les faciès. Dans une première étape, un état de l'art des travaux menés en CGI sur des solides d'intérêt pharmaceutique reliant l'impact de procédés comme le broyage sur les propriétés de surface est réalisé. Ensuite sont présentés les procédés tels que le séchage par atomisation et le cryobroyage, utilisés pour modifier la taille et les faciès des polymorphes du mannitol. Dans une dernière partie, les résultats obtenus pour ce chapitre sont commentés et sont comparés aux résultats du chapitre 3.

Enfin, une conclusion générale permet de faire le point sur les résultats obtenus et leurs intérêts dans le domaine pharmaceutique. Un regard critique sur les potentialités de la CGI comme technique de caractérisation des phénomènes de surface de solides organiques est réalisé. Des perspectives mettant en lumière de futurs axes de recherche sur l'étude de surface des solides pharmaceutiques sont proposées.

Éléments bibliographiques

1.1 Introduction

De manière générale, ce premier chapitre est consacré à la description d'un ensemble de concepts qui serviront de base pour la compréhension des mécanismes de phénomènes interfaciaux tout en ajoutant un peu d'histoire.

Plus de 90 % des solides d'intérêt pharmaceutique sont administrés sous forme solide. Dans la première partie de ce chapitre, nous nous intéressons donc aux propriétés de ces solides et au processus de cristallisation qui les génère. La cristallisation est un phénomène complexe consistant en la transformation d'une phase désorganisée en une phase plus ou moins organisée.

Les concepts de polymorphisme seront abordés avec plus de détails puisqu'ils concernent plus de 85% des solides d'intérêts pharmaceutiques, objets d'étude de ces travaux de recherche. Quelques exemples consacrés aux conséquences du polymorphisme dans le domaine pharmaceutique seront aussi présentés.

Actuellement, il est reconnu que les interactions de surface jouent un rôle prépondérant dans les procédés de mise en forme des poudres ainsi que dans les propriétés d'usage. Plus les particules sont petites, plus les propriétés de surface prédominent sur les propriétés de volume. Les interactions chimiques ou physiques entre surfaces sont essentielles dans de nombreuses applications industrielles, mais aussi dans la vie quotidienne et particulièrement dans le domaine pharmaceutique. Pour pouvoir étudier en profondeur et quantifier les phénomènes de surface, il est indispensable de parler du phénomène d'adsorption et donc de l'énergie de surface du solide.

L'objectif des deuxième et troisième parties est de définir les propriétés de surface des solides divisés. Pour cela, nous nous focaliserons sur le phénomène d'adsorption. Nous donnerons les éléments théoriques communément acceptés permettant d'aborder ce sujet. Nous présenterons ainsi les définitions de base, les mécanismes élémentaires

impliqués et la description des isothermes de sorption. Puis nous étudierons le sens du terme "énergie de surface", comment la déterminer, nous décrirons aussi les modèles mathématiques qui relient l'énergie de surface au travail d'adhésion.

Ensuite, dans la dernière section seront présentées les techniques d'analyse mises en œuvre lors de cette thèse pour qualifier et quantifier le phénomène d'adsorption et l'énergie de surface : la montée capillaire, la gravimétrie de sorption de vapeur (DVS) et la technique au cœur de notre recherche la chromatographie gazeuse inverse (CGI).

1.2 L'état solide

1.2.1 L'état cristallin

Les caractéristiques physiques d'une poudre, sa structure cristalline et la morphologie externe de ses particules (habitus), sont le résultat du processus de cristallisation. Dans des conditions de sursaturation sous l'effet d'une fluctuation locale de densité, un agrégat moléculaire, ou cluster, va se former. Si celui-ci atteint une taille critique, il évoluera vers un germe stable ou nucleus, lequel, par adjonction de molécules, donnera lieu à la phase de croissance cristalline. L'évolution du nucleus vers une structure cristalline donnée pourra, suivant les conditions de cristallisation (nature de solvant, température, agitation, réacteur, impuretés, etc), fournir des comportements différents et, éventuellement, des états d'agglomération moléculaires différents comme illustré sur la figure 1.1 inspirée du travail de Bauer (2003).

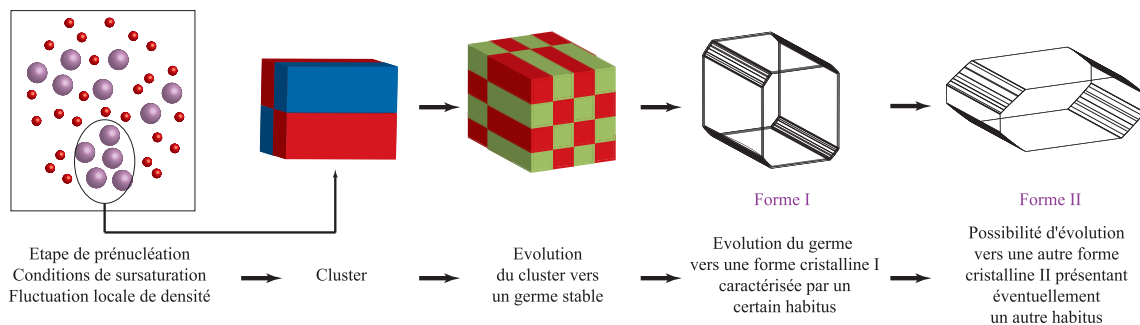


Fig. 1.1 : Étapes cruciales du processus de cristallisation.

Le solide formé peut être à l'état cristallin ou amorphe (figure 1.2). Les solides amorphes sont caractérisés par un ordre de croissance à courte distance ($< 100 \text{ \AA}$) défini par une répartition non-périodique de ses unités (atomes, ions, molécules) dans l'espace. Quant à une entité cristalline, elle est composée d'un empilement ordonné de molécules (ou de parties de molécules) caractérisé par des positions spatiales répétitives (ou périodiques) de plus de 1000 \AA .

1.2.1.1 Polymorphisme

Le concept de polymorphisme a été présenté pour la première fois par Martin Klaproth en 1788 lors de ses observations sur la cristallisation du carbonate de calcium. Le polymorphisme cristallin (ou polymorphisme conformationnel) est l'aptitude d'une molécule donnée à exister à l'état solide, suivant une même structure primaire (enchaînement atomique), sous différentes formes cristallines présentant les mêmes caractéristiques physico-chimiques en solution et à l'état fondu (Bauer, 2003). Les polymorphes peuvent avoir différentes propriétés physiques, telles que la solubilité, la dureté, la couleur mais aussi peuvent avoir différentes propriétés thermodynamiques, spectroscopiques, interfaciales et mécaniques.

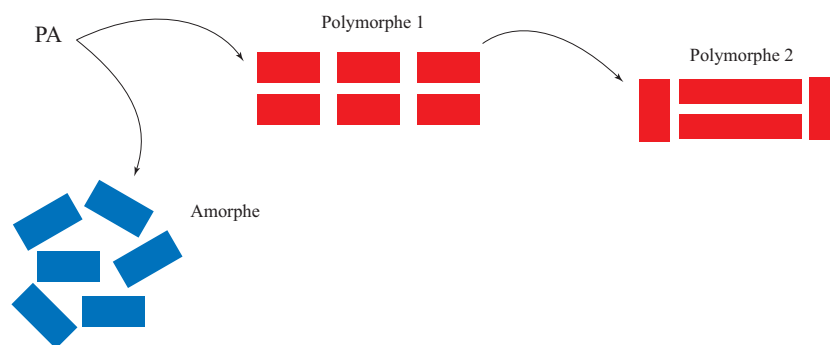


Fig. 1.2 : Notion de polymorphisme (Bauer, 1999).

Origine physique

Si nous imaginons une bille dans le champ de gravité comme un modèle de l'atome ou de la molécule, il est aisé de comprendre que, pour un ensemble de billes, plusieurs empilements sont envisageables. Ces différents arrangements induisent différents états de stabilité. La figure 1.3.a. représente la densité de compaction la plus élevée parce que les billes ont une liberté de mouvement restreinte. Dans le cas de l'empilement présenté sur la figure 1.3.b., les billes sont arrangées de manière cubique, ce qui génère plus de liberté de mouvement mais aussi une situation instable. Plus l'arrangement des billes est serré (grande densité d'empilement), plus difficile est la possibilité des entités de se mouvoir et plus faible est la facilité de pénétration du réseau par une entité externe. A cet égard, la dernière figure 1.3.c. montre une situation de désordre et de plus de grande réactivité.

Les arrangements moins compacts peuvent cependant avoir une vitesse de transformation très lente de la forme instable vers la forme stable, c'est-à-dire, présenter une stabilité suffisante pour être isolés ou subsister : dans ce cas, le polymorphe est dit métastable. Si une phase solide est métastable, elle peut, au bout d'un certain temps, ou dans des conditions données, évoluer vers la phase plus stable.

Sous l'effet de certaines forces physiques telles que les forces ioniques coulombiennes,

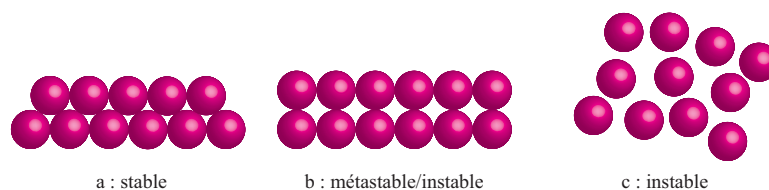


Fig. 1.3 : Notion d'empilement (Bauer, 1999).

les forces de type van der Waals ou les forces impliquées dans les liaisons hydrogène et forces de covalence, les molécules peuvent adopter des arrangements tridimensionnels.

Aspects thermodynamiques

D'un point de vue thermodynamique, si une molécule peut cristalliser suivant différentes formes, chacune d'elles pourra être caractérisée à une température et une pression données qui définissent leur stabilité. Pour déterminer la stabilité de chaque polymorphe et le sens de la transformation, il est nécessaire d'étudier la variation de l'énergie libre de Gibbs G , parce qu'elle représente l'énergie transformable, c'est-à-dire, l'énergie disponible qui pourrait participer à d'autres réactions physico-chimiques. C'est une fonction d'état définie par :

$$G = H - TS \quad (1.2.1)$$

avec G l'énergie libre de Gibbs du système, H et S sont l'enthalpie et l'entropie respectivement à la pression P et à la température T .

Ainsi, l'état d'équilibre d'un système, à température et pression fixées, est celui qui minimise l'enthalpie libre de ce système.

D'un point de vue thermodynamique, tout système doit, au bout d'un certain temps, évoluer vers son état le plus stable. Au cours du processus de cristallisation, la molécule passera par différents états d'énergie, correspondant à différentes organisations cristallines. La figure 1.4 représente pour deux polymorphes appelés A et B les variations des grandeurs G et H en fonction de la température sous une pression donnée, il s'agit d'un cas d'énantiotropie. La température de transition T_t est le point où les enthalpies libres de A et de B sont identiques. Pour des températures inférieures à T_t , le polymorphe B est le plus stable puisque $G_B < G_A$; au-delà de T_t , le polymorphe A est le plus stable puisque $G_A < G_B$. De l'équation 1.2.1, on peut déduire aussi que pour T_t , si $H_A > H_B$ alors $S_A > S_B$. Autrement dit, l'état de désordre dans le polymorphe A est plus élevé que dans B .

En bref, pour des conditions de température et de pression définies, il n'existe qu'un seul polymorphe stable, celui dont l'enthalpie libre est minimum.

En terme de stabilité, il est possible de définir les phénomènes d'énantiotropie et de monotropie. Dans un système énantiotrope, la transition polymorphique est réversible

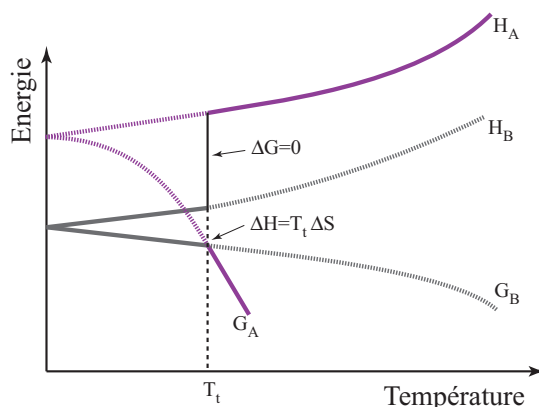


Fig. 1.4 : Diagramme $G(T)$ et $H(T)$ à pression constante, pour une forme cristalline constituée de deux polymorphes A et B.

en fonction du domaine dans lequel on se place par rapport à une température dite de transition solide T_t . Un système est dit monotrope, si un seul de ces polymorphes peut être stable sur toute la gamme de température. Autrement dit, les courbes de variation de G des polymorphes ne se coupent pas avant la fusion du produit présentant le plus haut point de fusion et qu'il s'agit d'une transformation unidirectionnelle. Un exemple de monotropie est le cas du flurbiprofène qui a trois formes polymorphes mais sa forme I est la seule stable depuis le zéro absolu jusqu'à son point de fusion (Henck et Kuhnert-Brandstätter, 1999).

1.2.1.2 Pseudo-polymorphisme

Le pseudo-polymorphisme est la possibilité qu'ont les cristaux à piéger de l'eau ou d'autres solvants contenus dans la maille cristalline en proportion stoechiométrique. Ce phénomène est connu depuis longtemps dans l'industrie pharmaceutique du fait de son impact sur la fabrication du médicament. Si ce sont des molécules de solvant qui s'incorporent à la structure cristalline, on parle de solvate et si l'eau est le solvant, on parle alors d'hydrate (figure 1.5). Dans le cas où la molécule piégée est un solide à température ambiante, on parle alors d'un cocrystal.

Il faut remarquer qu'un hydrate n'est pas un cocrystal ; cependant, l'eau pourrait éventuellement co-cristalliser avec un solide et former un cocrystal (Chieng et al., 2009).

1.2.2 L'état amorphe

Un solide amorphe est composé de molécules (ou parties de molécules) caractérisées par l'absence d'ordre à moyenne et longue distance mais pouvant comporter un ordre à une courte distance, de moins de 2,5 Å. Ces phases amorphes présentent une énergie libre de Gibbs plus élevée que celle d'une phase cristalline, même métastable, d'une molécule donnée.

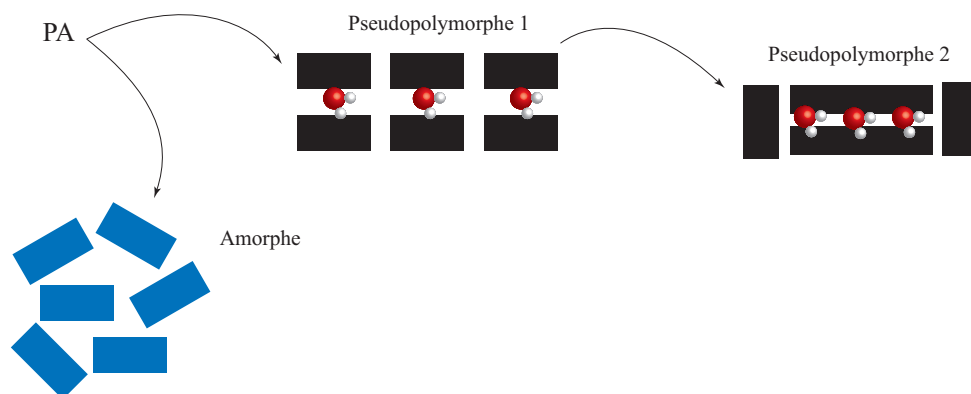


Fig. 1.5 : Notion de pseudo-polymorphisme, hydrate.

Les amorphes sont caractérisés par leur température de transition vitreuse, T_g , qui est le point de passage entre un état très visqueux, appelé état vitreux ou verre, et un état moins visqueux mais plus mobile appelé caoutchouteux.

1.2.3 Les solides d'intérêt pharmaceutique

Les solides d'intérêt pharmaceutique, les principes actifs (PA) ainsi que les excipients se présentent majoritairement sous forme de poudres. Il est ainsi essentiel de maîtriser les caractéristiques physicochimiques de ceux-ci afin d'assurer une bonne aptitude à la fabrication de la forme galénique, la stabilité de cette forme et la libération contrôlée de l'actif dans l'organisme.

La plupart des médicaments est prescrite par voie orale et sous forme solide (comprimés, gélules) mais ils sont prescrits aussi par voie sublinguale, rectale, transdermique, intramusculaire, sous cutanée ou par inhalation. Quand ils sont administrés par voie orale, ils subissent une absorption gastro-intestinale. Ils subissent alors un processus de désintégration qui libère progressivement le principe actif tout au long du tractus. Le principe actif passe alors en solution à l'état moléculaire, ce qui lui permet de traverser la barrière gastro-intestinale. Ensuite, le principe actif se répartit dans l'organisme grâce à la circulation sanguine.

La biodisponibilité représente la quantité de principe actif disponible qui arrive dans le sang au niveau de l'intestin. Elle dépend de la cinétique de dissolution in vivo et comme tous ces processus impliquent la traversée de membranes, elle dépend aussi de la vitesse de perméation de la molécule à travers la paroi intestinale. En simplifiant, la biodisponibilité dépend de la solubilité et donc directement du type de polymorphe. C'est dans l'industrie pharmaceutique que les enjeux du polymorphisme sont les plus importants, en effet, la nécessité d'étudier le polymorphisme et les propriétés physiques des principes actifs et des excipients a été reconnue depuis longtemps par les autorités de santé.

Toutes ces exigences pharmaceutiques, aptitude à la fabrication, stabilité, biodisponibilité/dissolution, sont toutes ou en partie sous l'influence majeure de deux

caractéristiques physiques de la poudre, sa structure cristalline (à l'origine du polymorphisme) et sa morphologie externe (habitus ou faciès), y compris ses états de surface, sa porosité et sa distribution granulométrique.

Ces exigences concernent les principes actifs mais également les excipients. En effet, plus de 85% des substances médicamenteuses, PAs et/ou excipients, présentent des polymorphes. Du point de vue de l'efficacité du médicament, il est essentiel de savoir quel est le polymorphe qui constitue la phase cristalline et de connaître sa stabilité au cours du temps.

En général, la stratégie menée dans le cadre d'une étude polymorphique comprend deux étapes. La première consiste en l'étude de la cristallisation, afin de synthétiser les différentes formes solides et la seconde, en leur caractérisation afin de mieux comprendre les relations entre les différentes phases cristallines du système. Ces différentes techniques de caractérisation seront décrites plus en détail dans le deuxième chapitre consacré au mannitol.

L'importance de l'état solide dans les produits pharmaceutiques

Afin de souligner la complexité de la relation polymorphisme-amorphe, dissolution et biodisponibilité dans l'industrie pharmaceutique, quelques exemples seront cités par la suite.

Pour un système présentant plusieurs polymorphes, deux situations sont possibles selon que la phase désirée est le polymorphe le plus stable ou un polymorphe métastable. Lorsque la forme désirée est métastable, au bout d'un certain temps, elle peut, dans des conditions de température et pression données, évoluer vers la phase la plus stable. La biodisponibilité du principe actif en sera alors affectée car la molécule risque d'être moins soluble. Ceci revient à dire que l'effet du composé sur l'organisme pourrait être atténué pour une même dose administrée. Cela a été le cas du Norvir, un médicament contre le SIDA, pour lequel le polymorphe souhaité était métastable. Cependant, lors de sa génération en milieu industriel, se produisait une nouvelle forme cristalline, la forme stable, complètement différente du produit visé et non efficace contre la maladie (Chemburkar et al., 2000).

Les formes métastables et amorphes peuvent subir au cours de leur stockage des transformations inopinées vers des formes cristallines plus stables, modifiant ainsi de manière non contrôlée les propriétés thérapeutiques des médicaments. C'est le cas du benzoate de métronidazole, un antibiotique et un antiparasite utilisé dans le traitement de maladies infectieuses ou parasitaires de l'intestin et de l'appareil génital. Lorsqu'il est conservé en suspension à une température inférieure à 38 °C, il se trouve sous forme métastable, ce qui conduit à la précipitation du produit et à la croissance de cristaux de benzoate de métronidazole monohydraté insolubles dans l'eau (Hoelgaard et Moller, 1983).

De façon ponctuelle, on peut regarder aussi les conséquences liées au polymorphisme d'excipients et leur rôle dans la fabrication, la stabilité et la biodisponibilité des formes pharmaceutiques. A titre d'exemple, un excipient communément utilisé est

le sorbitol. Il présente au moins 4 formes cristallines anhydres, un hydrate et une forme amorphe. La forme anhydre γ , la plus stable, présente les meilleures caractéristiques de compression. Les procédés de fabrication de cet excipient ont des conséquences au niveau du polymorphisme et des propriétés physiques. D'une part, la possibilité de recristallisation entraîne des comprimés moins compressibles et d'autre part son hygroscopicité n'en fait pas un excipient à recommander dans le cas de la formulation d'un principe actif instable à l'humidité (Bauer, 2005 ; Nezzal et al., 2009).

De plus, les conditions de conservation des produits pharmaceutiques, telles que l'humidité relative et la température, peuvent générer des changements des propriétés physico-chimiques du principe actif. Le cas a été observé pour le nitroprussiate de sodium, un puissant vasodilatateur permettant d'abaisser la pression artérielle, qui en suspension aqueuse est stable pour une période d'un an. Cependant, lorsqu'il est exposé à la lumière, il se dégrade et a une demi-vie de quatre heures. Un autre exemple est celui de la tétracycline, un antibiotique indiqué dans le cas d'infections bactériennes. Sous l'effet de la chaleur et de l'humidité lors de son stockage il subit une épimérisation qui conduit à une forme moins active la 4-épitétracycline qui peut provoquer des lésions rénales.

Actuellement, les produits pharmaceutiques amorphes, grâce à leur meilleure solubilité et donc meilleure biodisponibilité, suscitent un grand intérêt et ont fait l'objet de plusieurs études. En effet, la plupart des substances médicamenteuses approuvées dans les dernières années ont une faible solubilité et/ou une faible perméabilité. Afin d'améliorer la solubilité ou la vitesse de dissolution du principe actif dans l'eau ainsi que sa biodisponibilité, plusieurs méthodes ont été proposées telles que l'amorphisation (Gupta et al., 2004), la réduction de taille (Reverchon et De Marco, 2006 ; Tozuka et al., 2010), l'émulsification (Kocbek et al., 2006) entre autres. La méthode la plus utilisée est l'amorphisation du solide, nous pouvons citer le cas de la novobiocine (Mullins et Macek, 2006) et de l'azlocilline (Kalinkova, 1996) dont la biodisponibilité ou l'activité sont significativement augmentées lorsque ces molécules sont préparées sous forme de phases amorphes.

Le problème de formulation de ce type de forme galénique est sa potentielle instabilité. En effet, les amorphes, grâce à leur mobilité moléculaire élevée, et par conséquent leur réactivité plus importante, peuvent, dans des conditions de température et pression déterminées, évoluer vers la phase la plus stable. De nos jours, un des enjeux de l'industrie pharmaceutique est donc de comprendre et de stabiliser ces formes amorphes.

Comme nous allons le voir, les propriétés de surface jouent un rôle prépondérant dans la vie de tous les jours et particulièrement dans la formulation des médicaments, leur stabilité dans le temps et leur biodisponibilité. Pour quantifier ces propriétés, il est fondamental de comprendre pourquoi et comment ces interactions solide/environnement se produisent ce qui nous amène à présenter

le phénomène d'adsorption.

1.3 La physique de surface : le phénomène d'adsorption

La première question est alors de se demander ce qu'est une *surface*? Une surface caractérise la discontinuité d'un volume de matière condensée. Géométriquement, elle représente la frontière, l'interface entre deux phases solide/liquide, liquide/vapeur et solide/vapeur, mais aussi entre phases non miscibles tels que liquide/liquide et solide/solide.

1.3.1 Généralités sur l'adsorption

L'adsorption est un thème très vaste, si besoin était de s'en convaincre, l'occurrence du mot-clé "adsorption" dans le moteur de recherche Google est supérieur à 16 millions. Nous allons donc restreindre dans ce qui suit notre propos de la façon suivante. Tout d'abord, le but est de donner quelques bases minimales sur le phénomène d'adsorption physique. On s'intéressera à la détermination d'isothermes de sorption (adsorption-désorption) et à l'exploitation que l'on va en faire en terme de caractérisation.

La partie qui suit a été inspirée par le cours de Élisabeth Rodier et al. (2007).

L'adsorption : C'est quoi ?

L'adsorption est l'accumulation d'une substance à l'interface entre deux phases. Il s'agit d'un phénomène de surface spontané, exothermique, dans lequel l'énergie d'interaction entre deux atomes ou molécules non liés est la somme d'un effet attractif et d'un effet répulsif. Le phénomène inverse par lequel les molécules se détachent est la désorption. On appelle généralement "adsorbat" la molécule retenue à la surface du solide et "adsorbant" le solide sur lequel l'adsorption a lieu. Selon les techniques expérimentales ces termes peuvent varier, en chromatographie gazeuse inverse, l'adsorbat devient molécule sonde.

L'adsorption est un processus spontané qui entraîne le passage du système (adsorbat-adsorbant) à un état plus stable. Imaginons le cas le plus simple, l'adsorption de petites molécules non chargées sur une interface gaz-solide. À moins que le solide soit dans un milieu ultra-vide, les molécules de gaz seront adsorbées à la surface du solide grâce aux forces intermoléculaires. Même un gaz comme l'azote, qui est non polaire et peu réactif, s'il entre en contact avec un solide, sera retenu par les atomes superficiels du solide et se concentrera à sa surface.

L'adsorption : Petite histoire

L'adsorption a été utilisée dès l'Antiquité pour la purification d'huiles ou la désalinisation d'eau grâce aux propriétés adsorbantes des argiles ou des charbons. Cependant,

le terme "adsorption" a été proposé pour la première fois par Kayser en 1881 pour désigner une absorption qui ne se fait qu'en surface du solide, c'est-à-dire, sans pénétration.

Ce n'est qu'en 1907 que la première relation décrivant une courbe d'adsorption fut proposée par Freundlich. Les études théoriques d'interprétation de données d'adsorption vont se succéder avec Zsigmondy (1911), Polanyi (1914) et Langmuir (1916) qui a été le premier à introduire le concept d'adsorption monomoléculaire. Ce concept est à la base de la détermination de surface développée par un solide (surface spécifique) et le tremplin pour des travaux comme ceux de Brunauer, Emmett et al. (1938).

Un historique plus complet peut être trouvé dans l'ouvrage de F. Rouquerol, J. Rouquerol et al. (1999).

L'adsorption : ça sert à quoi ?

L'adsorption est un phénomène naturel et le principe de base de procédés de séparation. À titre d'exemple, peuvent être cités la production de gaz industriels tels que le O_2 , N_2 par adsorption de O_2 sur un tamis moléculaire de carbone ou de N_2 sur une zéolithe, la séparation des sucres grâce à l'adsorption du fructose sur des zéolithes pour le séparer du glucose, la séparation du dioxyde de soufre de gaz d'évents par son adsorption sur des zéolithes et la séparation de molécules génératrices de goût et d'odeur de l'eau potable par leur adsorption sur du charbon actif.

L'utilisation la plus connue du processus d'adsorption correspond aux adsorbants d'humidité qui ont pour but de maintenir un milieu sous une atmosphère sèche.

En ce qui nous concerne, le but de ces travaux de recherche est d'utiliser l'adsorption pour caractériser la surface des solides en termes de surface développée (surface spécifique), affinité pour un adsorbat donné, et détermination de l'énergie de surface dispersive du solide.

1.3.2 Les isothermes d'adsorption

Une isotherme d'adsorption est le reflet du comportement d'un solide vis à vis d'un adsorbat. Graphiquement, une isotherme d'adsorption est la courbe reliant l'activité de l'adsorbat contenu dans une atmosphère donnée et connue à la quantité d'adsorbat adsorbée sur un solide en équilibre avec cette atmosphère.

Les mécanismes de la couverture de la surface et/ou de remplissage des pores peuvent être décrits par l'étude d'une isotherme de sorption. En effet, la forme générale de l'isotherme est régie par les interactions gaz-solide, la structure des pores des solides et la température. Elles sont généralement représentées sous forme graphique par la variation de la concentration superficielle en fonction de l'activité de l'adsorbat adsorbé à la surface du solide et en équilibre avec sa vapeur contenue dans l'atmosphère environnante, a_i . Avec l'hypothèse des gaz parfaits, l'activité d'un composant

i peut être décrite en fonction de sa pression partielle P_i et sa pression de vapeur saturante $P_{sat,i}$ à une température donnée ($a_i = P_i/P_{sat,i}$).

Les isothermes d'adsorption ont été décrites initialement par Brunauer, Deming et al. (1940) et reprises par l'UICPA en 1985 qui a inclus une nouvelle isotherme (type VI) (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999) comme illustré en détail sur la figure 1.6 inspirée de l'ouvrage de Storey et Ymen (2011).

Les **isothermes de type I** représentent une adsorption essentiellement monomoléculaire, dans ce type de comportement il peut y avoir des fortes interactions en jeu et éventuellement de la chimisorption.

Les **isothermes de type II** sont très répandues pour les solides non poreux et macroporeux (largeur de pores supérieure à 50 nm). Elles ont été décrites par Brunauer, Emmet et Teller (1938).

Les **isothermes de type III** correspondent à des solides non poreux ou macroporeux caractérisés par des faibles interactions adsorbat/adsorbant. L'adsorption est plus facile sur la première couche d'adsorbat que sur l'adsorbant.

Dans les **isothermes de type IV**, il y a remplissage de mésopores (largeur de pores comprise entre 2 et 50 nm) et condensation capillaire dans le pore et elles présentent différents types d'hystérèses.

Dans les **isothermes de type V**, il y a aussi remplissage de mésopores et condensation capillaire dans ceux-ci, mais à la différence de l'isotherme de type IV, les interactions adsorbat/adsorbant sont plus faibles.

Les **isothermes de type VI**, isothermes à marches, sont observées pour des solides qui possèdent une surface énergétiquement homogène sur laquelle les couches adsorbées se forment l'une après l'autre.

Il est fondamental de mettre en évidence qu'il s'agit d'une classification qui vise à distinguer des adsorbants typiques. En réalité, les isothermes d'adsorption physique obtenues sont généralement des isothermes d'adsorption composites révélant la complexité des adsorbants étudiés. Il n'est jamais facile d'interpréter, avec une certitude absolue, les données expérimentales obtenues sur un adsorbant inconnu (F. Rouquerol, Luciani et al., 2003).

La détermination de surface spécifique

Les solides divisés se caractérisent avant tout par leur surface disponible au contact avec l'environnement (gaz ou liquide) appelée *surface spécifique* ou aire BET, a_s , limitant leur capacité d'adsorption.

La détermination de la surface spécifique se fait par la détermination de la quantité adsorbée sur la monocouche, n_m , selon :

$$a_s = n_m \cdot N_a \cdot \varepsilon \quad (1.3.1)$$

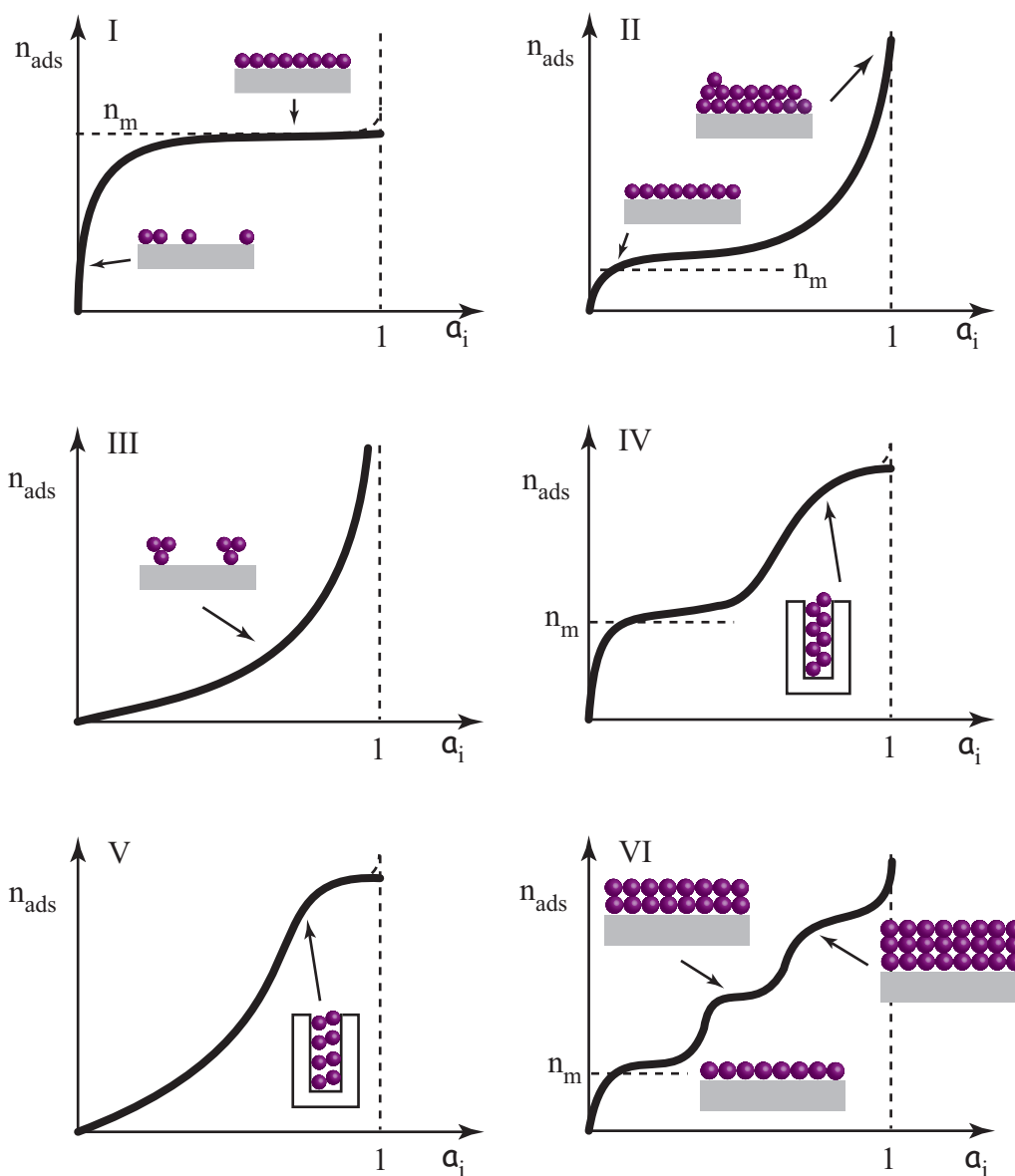


Fig. 1.6 : Classification des isothermes d'adsorption, avec n_m la quantité de sonde nécessaire pour recouvrir la surface du solide d'une couche monomoléculaire

où ε est l'encombrement de la molécule de gaz ($\varepsilon_{N_2} = 0,162 \text{ nm}^2$ à $77K$) et N_a le nombre d'Avogadro.

Pour la détermination de la quantité adsorbée sur une couche monomoléculaire, les modèles les plus utilisés sont soit le modèle de Langmuir soit le modèle BET en fonction de l'allure de l'isotherme d'adsorption.

L'approche de Langmuir est une approche cinétique tirée de la théorie cinétique des gaz qui décrit une adsorption monomoléculaire. La condition d'équilibre est décrite par une égalité entre les vitesses d'adsorption et désorption de l'adsorbat. Initialement appliquée à des phénomènes de chimisorption, elle peut être utilisée pour décrire des phénomènes de physisorption conduisant à des isothermes de type I.

Portant le nom de ses auteurs, la théorie BET est applicable à des isothermes de type II et IV mais aussi aux isothermes composites (type I + type II, type I + type IV). Elle a comme point de départ la théorie de Langmuir mais rend compte d'une adsorption multimoléculaire quelque soit le nombre de couches formées (Brunauer, Emmett et al., 1938).

L'équation BET est usuellement décrite sous la forme suivante :

$$\frac{n_{ads}}{n_m} = \frac{C_{BET} (P_i/P_{sat,i})}{[1 - (P_i/P_{sat,i})] \cdot [1 - (P_i/P_{sat,i}) + C_{BET} (P_i/P_{sat,i})]} \quad (1.3.2)$$

où n_{ads} est le nombre de moles adsorbées par unité de masse d'échantillon et C_{BET} une constante dépendante des interactions solide/adsorbat.

En effet $C_{BET} \approx e^{(E_1 - E_L)/RT}$, avec E_1 l'énergie d'adsorption de la première couche ou énergie d'activation de la désorption et E_L l'énergie de liquéfaction de l'adsorbat à sa température de liquéfaction, pour toutes les autres couches (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999).

L'équation 1.3.2 est souvent écrite sous sa forme linéarisée appelée transformée BET. Pour calculer a_s (eq. 1.3.1), on trace alors l'évolution du terme $\frac{1}{n_{ads}[(P_i/P_{sat,i}) - 1]}$ en fonction de $P_i/P_{sat,i}$. Nous obtenons donc une droite dont la pente et l'ordonnée à l'origine nous donnent C_{BET} et n_m .

La force de cette théorie est de permettre de prévoir le nombre de molécules nécessaires pour la formation d'une monocouche sans que celle-ci soit effectivement remplie. Les hypothèses sous-jacentes à cette théorie BET sont :

- Les molécules de la dernière couche adsorbée sont en équilibre avec la vapeur environnante.
- On ne considère pas d'interaction latérale entre les molécules adsorbées.
- Il existe un seul type de sites d'adsorption.
- Les énergies d'adsorption des couches autres que la première sont identiques et égales à l'énergie de liquéfaction.

Tab. 1.1 : Forces typiques d'interactions intermoléculaires et intramoléculaires (Lee, 1991).

Type	Ordre de grandeur d'action [nm]	Énergie [kJ.mol ⁻¹]
<i>Forces intramoléculaires</i>		
a) Ionique	0,15 - 0,24	335 - 1050
b) Covalente	0,15 - 0,24	63 - 920
c) Métallique	0,26 - 0,30	110 - 350
<i>Forces intermoléculaires</i>		
a) Dipôle-dipôle	0,15 - 0,24	4 - 21
b) London		4 - 42
c) Dipôle-dipôle induit		~ 2

Pour obtenir la surface spécifique d'un solide il faut donc d'abord trouver le domaine de pressions relatives dans lequel la transformée BET est une droite. Les isothermes sont souvent linéarisées dans le domaine aux environs de $0,05 \leq P_i/P_{sat,i} \leq 0,35$.

Les isothermes d'adsorption sont souvent déterminées expérimentalement en utilisant des méthodes gravimétrique, volumétrique ou sous flux de gaz vecteur (chromatographie) comme nous le verrons par la suite. Ces données expérimentales doivent être corrélées à des modèles mathématiques qui doivent avoir des significations physiques dont thermodynamiques.

1.3.3 L'adsorption physique et les forces intermoléculaires

1.3.3.1 L'adsorption physique ou Physisorption

Les interactions entre l'adsorbant et l'adsorbat dépendent de la nature chimique des éléments considérés. Selon la nature des forces mises en jeu lors de l'adsorption, intermoléculaires ou intramoléculaires, on distingue la chimisorption et la physisorption (tableau 1.1).

Si l'énergie d'adsorption est de l'ordre de l'énergie des liaisons entre molécules, entre 100 et 400 kJ.mol⁻¹, on parle alors de chimisorption. L'adsorption chimique ou chimisorption ne peut pas être utilisée pour caractériser la surface des matériaux divisés puisque celle-ci modifie les propriétés du solide. En général, dans ce type d'interactions, la molécule adsorbée échange ou partage ses atomes avec les molécules de la surface du solide. La molécule adsorbée altère ainsi définitivement la structure du solide.

Lorsque le phénomène d'adsorption est dominé par des interactions physiques plutôt que par des liaisons chimiques, on parle de physisorption. L'adsorption physique ou

physisorption est un phénomène réversible, caractérisé par des énergies d'interaction de l'ordre de 20 à 40 kJ.mol⁻¹. L'adsorbat est toujours relativement libre de diffuser sur la surface et d'effectuer une rotation. Dans ce type d'interactions, généralement, la structure du solide ne change pas. Les forces qui interviennent lors de l'adsorption physique sont faibles et souvent de type van der Waals. D'autres forces peuvent aussi être impliquées, c'est le cas des interactions Coulombiennes qui résultent d'interactions entre ions ou entre ions et dipôles.

1.3.3.2 Les forces intermoléculaires

L'existence de forces intermoléculaires a été observée par la première fois par le physicien anglais Thomas Young (1804) et le mathématicien français Pierre-Simon Laplace (1806). Cependant, c'est le physicien néerlandais Johannes Diderik van der Waals qui, dans sa thèse en 1873, est à l'origine de l'étude des forces intermoléculaires (Waals, 1873). À l'époque, van der Waals a été catégorique, aucune force répulsive n'existait entre ce qu'il appelait des particules sphériques dures de gaz. C'est le physicien et mathématicien écossais James Clerk Maxwell qui va finalement compléter le travail de van der Waals (Maxwell, 1875).

Les **forces de van der Waals**, comme nous les connaissons actuellement, ont leurs origines dans les interactions électrostatiques. L'énergie d'interaction est fonction de la masse moléculaire du solide, puisqu'elle augmente avec le nombre d'électrons subissant ces attractions. Ces interactions peuvent se décomposer en trois forces distinctes : dipôle-dipôle (4 - 21 kJ.mol⁻¹), dipôle-dipôle induit (~ 2 kJ.mol⁻¹) et forces dispersives (4 - 42 kJ.mol⁻¹) (tableau 1.1). Toutes les énergies des forces de van der Waals sont proportionnelles à l'inverse de la distance de séparation des deux molécules à la puissance six. Elles se déclinent en trois catégories : les forces de Keesom, Debye et London.

Les **forces de Keesom** sont des interactions entre molécules polaires de type dipôle permanent-dipôle permanent. Lorsque la molécule est polaire, elle constitue un dipôle permanent, dont l'interaction dépend des modules et de l'orientation relative de ces dipôles et de la distance intermoléculaire. Les moments dipolaires s'orientent l'un par rapport à l'autre pour minimiser l'énergie.

Les **forces de Debye** sont des interactions entre molécules polaires et apolaires. Le dipôle permanent d'une molécule polaire peut induire un champ électrique à son voisinage et créer une dissymétrie de la répartition des charges dans des molécules apolaires de son voisinage. Ce champ électrique polarise les molécules qui s'y trouvent et les deux dipôles peuvent s'attirer.

Les **forces de London**, ou interactions non spécifiques, existent entre atomes neutres et se manifestent indépendamment du type de molécule et quelle que soit sa polarité. Dans cette interaction, il n'y a pas de contribution des forces électrostatiques classiques. Son énergie attractive est d'origine quantique et est créée par les interactions de dipôles instantanés.

Le mouvement constant des électrons autour de la molécule, à cause de leur nature délocalisable, génère une asymétrie du nuage électronique. Cette asymétrie crée un

dipôle instantané dont l'amplitude et la direction sont capables de varier périodiquement. Le dipôle instantané pourrait, éventuellement, polariser les atomes neutres alentour, en créant d'autres dipôles. L'énergie d'interaction globale, en raison de ces interactions dispersives, dépend de la polarisabilité des molécules impliquées et de l'énergie d'oscillation de l'atome entouré par les électrons. Les calculs quantiques montrent que cette interaction n'est pas faible comme on le penserait intuitivement.

Les **liaisons hydrogène** possèdent une configuration dipôle-dipôle, et relient des molécules qui possèdent un atome d'hydrogène. Cependant, elles se distinguent des interactions de type van der Waals par leur intensité qui est entre 8 et 25 kJ.mol⁻¹ pour des interactions avec des atomes d'oxygène, d'azote et de chlore et de 42 kJ.mol⁻¹ pour le fluor. Cette augmentation de l'énergie d'interaction est attribuée à la taille de l'atome d'hydrogène ($r \sim 0,003$ nm) et au fait que les petites distances intermoléculaires, pertinentes pour les liaisons hydrogène, impliquent l'action de grandes forces coulombiennes (Lee, 1991).

Ces énergies d'interactions, responsables du phénomène d'adsorption physique, se produisent au niveau microscopique et au niveau quantique (forces de London). La question est alors, comment est-il possible de lier ces données à une valeur obtenue par des analyses macroscopiques ? Quels sont les paramètres physiques qui permettent de faire ce lien ? ... ces réponses seront présentées par la suite.

1.4 L'énergie de surface

Le physicien anglais Thomas Young est souvent présenté comme le père de la recherche scientifique sur la mouillabilité (angle de contact). Cependant, le premier scientifique à vraiment reconnaître le phénomène a été le physicien, mathématicien, ingénieur, astronome et philosophe italien Galileo Galilei. Lors de ses expériences en 1612, Galilei a mis en évidence que lorsqu'un solide plat et fin flotte, s'il est plus dense que l'eau, la surface de ce solide est plus basse que la surface de l'eau. Même si ses hypothèses pour décrire le phénomène sont incomplètes, le scientifique a ouvert une voie vers les concepts d'étalement et de mouillabilité (Drake et Galilei, 1981 ; R. J. Good, 1992).

Actuellement, il est connu que ce phénomène est l'effet de la tension superficielle du liquide. Le terme tension de surface ou tension superficielle a été proposé presque 200 ans après Galilei par T. Young (1805) pour expliquer le phénomène de capillarité dans une interface liquide-vapeur.

L'environnement des molécules à l'interface entre les phases liquide et gazeuse, est différent de l'environnement des molécules constituant chacune des phases. Au cœur du liquide, les liaisons et interactions entre atomes voisins sont toutes de même nature, alors qu'à la surface du liquide, une molécule pourrait être attirée par des molécules de l'une ou l'autre des deux phases sur laquelle elle trouvera une position énergétiquement favorable (figure 1.7). Ce non-équilibre des forces à l'interface est généré par un état de tension appelé tension superficielle.

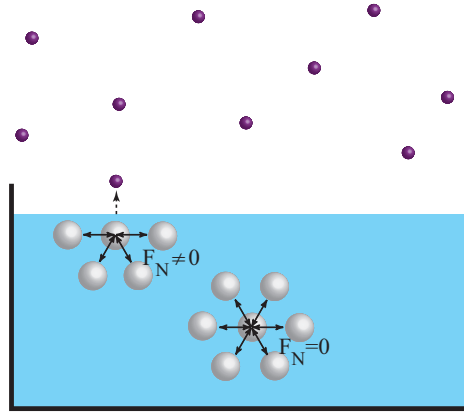


Fig. 1.7 : Représentation schématique des forces d'interaction dans une interface liquide-gaz.

La plupart des solides pharmaceutiques, PAs et/ou excipients, existent à l'état solide pour des conditions standards de température et de pression. Pendant la génération, la formulation, la mise en forme, le stockage ou lors de la prise par voie orale, le solide sera souvent en contact avec une phase liquide donc l'interface solide-liquide est très importante et fait l'objet de plusieurs études (Buckton, 1995).

1.4.1 Les interfaces

1.4.1.1 L'interface liquide-vapeur

D'un point de vue thermodynamique, une surface doit être traitée comme une grandeur en excès dans l'expression de l'énergie d'un corps. Considérons l'interface entre un liquide de composition i en équilibre avec sa vapeur. Les molécules dans la phase gazeuse vont voyager dans des directions aléatoires alors que dans le liquide, les molécules resteront unies grâce aux forces de van der Waals. Si l'épaisseur qui sépare les molécules entre le volume de la phase liquide et le volume de la phase vapeur est h , l'aire de cette interface A_σ , le volume V_σ , peut être décrit :

$$V_\sigma = hA_\sigma \quad (1.4.1)$$

En utilisant, sur ce système fermé, la première loi de la thermodynamique, la variation élémentaire d'énergie interne de l'interface est :

$$dU_\sigma = \delta Q + \delta W \quad (1.4.2)$$

elle peut aussi être décrite le long du chemin réversible associé :

$$dU_\sigma = TdS_\sigma + dW_{rev} \quad (1.4.3)$$

Le travail réversible effectué par le système pour créer une nouvelle surface de volume, V_σ , est :

$$dW_{rev} = \gamma dA_\sigma - PdV_\sigma + \sum \mu_i dn_{i,\sigma} \quad (1.4.4)$$

où γdA_σ représente le travail des forces interfaciales reçu par le système résultant de la déformation de l'aire interfaciale A_σ entre les deux phases, où $-PdV_\sigma$ représente le travail dû à l'expansion ou à la compression du système dont la pression est P , et où $\sum_i \mu_i dn_{i,\sigma}$ représente le travail chimique dû, pour chaque constituant i du système, à l'échange de matière entre le système et l'extérieur ou entre les phases du système.

En reportant l'équation 1.4.4 dans 1.4.3, l'énergie interne de cette interface liquide/vapeur peut être écrite :

$$dU_\sigma = TdS_\sigma + \gamma dA_\sigma - PdV_\sigma + \sum_i \mu_i dn_{i,\sigma} \quad (1.4.5)$$

L'énergie libre de Gibbs, ou enthalpie libre, G_σ , étant définie par :

$$G_\sigma = U_\sigma + PV_\sigma - TS_\sigma \quad (1.4.6)$$

sa différentielle s'exprime, grâce à l'équation 1.4.5, par :

$$dG_\sigma = V_\sigma dP - S_\sigma dT + \sum_i \mu_i dn_{i,\sigma} + \gamma dA_\sigma \quad (1.4.7)$$

avec μ_i le potentiel chimique du composant i et $n_{i,\sigma}$ le nombre de moles de i dans l'interface.

Chacun de ces termes représente une contribution à la variation d'enthalpie libre du système. Quand la température, la pression et la quantité des composants dans la surface sont constantes, l'équation 1.4.7 peut être exprimée comme étant :

$$\gamma = \left(\frac{\partial G_\sigma}{\partial A_\sigma} \right)_{T,P,n_i} \quad (1.4.8)$$

En conclusion thermodynamiquement la tension superficielle est définie comme la variation de l'énergie libre de Gibbs nécessaire à l'augmentation de la surface d'une unité d'aire pour un système fermé isotherme et isobare à composition constante.

L'équation 1.4.8 est en effet la description fondamentale d'une interface (R. J. Good, 1992).

1.4.1.2 L'interface solide-vapeur

Les propriétés des solides telles que la rigidité, la résistance au stress, les anisotropies rendent un peu plus difficile leur caractérisation. De plus, la notion d'énergie libre superficielle pour un solide, même dans un état divisé, est plus difficile à appréhender puisque les atomes ne sont plus mobiles.

La différence entre les solides et les liquides est que pour les liquides la tension superficielle et l'énergie de surface ont la même valeur alors que pour les solides, ce n'est pas toujours le cas. En effet, la tension superficielle est le travail nécessaire pour créer une surface alors que l'énergie de surface est le travail nécessaire pour élargir la surface. Cette expansion peut être décrite en deux étapes, séparation et réorganisation. Dans le cas de liquides, la liberté de mouvement des molécules permet

que ces deux étapes aient lieu simultanément et donc l'énergie de surface est égale à la tension superficielle. Au contraire, dans le cas des surfaces solides, l'arrangement rigide des molécules ne permet pas que les molécules se réorganisent facilement, voire même pas du tout et donc l'équilibre des énergies à la surface n'est pas atteint instantanément. Mais quel en est l'impact ? Tout cela implique qu'une unité de surface "augmentée" peut contenir différentes quantités de molécules ou que la surface peut être élargie ou comprimée sans changer le nombre total des molécules et donc l'énergie de surface de solides n'est pas forcément égale à sa tension superficielle (Buckton, 1995).

Nous allons maintenant décrire le phénomène d'adsorption physique d'un point de vue thermodynamique puis nous allons définir l'énergie de surface d'un solide par une approche macroscopique en utilisant la définition du travail d'adhésion.

Approche thermodynamique

D'un point de vue classique, dans un milieu continu, les interactions solide-gaz peuvent aussi être décrites par l'approche thermodynamique d'un système en équilibre dans lequel l'adsorbat (molécules à l'état gazeux) est considéré comme une phase donc un milieu continu, macroscopiquement, avec des propriétés moyennes de type pression, P , volume, V , température, T , et concentration, c . Pour une température donnée, la relation qui nous indique la quantité de moles adsorbées par unité d'aire est la fonction d'adsorption $\Gamma = f(P, T)$ où Γ représente la quantité adsorbée à la surface ou concentration superficielle.

La fonction Γ est très importante puisqu'elle nous permet d'obtenir des caractéristiques structurales du solide comme la porosité et la *surface spécifique*, a_s . Selon l'équation de Gibbs, on peut décrire le changement énergétique de surface $d\gamma$ lors de l'adsorption comme :

$$d\gamma = -RT \cdot \Gamma(P) \cdot d \ln P \quad (1.4.9)$$

avec P la pression partielle de l'adsorbat, T sa température et R la constante universelle des gaz.

Approche macroscopique : le travail d'adhésion

La notion d'énergie superficielle pour un solide est plus délicate que dans le cas d'un liquide puisque les atomes ne sont plus mobiles. D'un point de vue macroscopique, les propriétés de surface des solides peuvent être caractérisées par le travail d'adhésion, W_{ad} , qui est défini comme la variation, par unité de surface, de l'enthalpie libre du solide, ΔG_s lors de l'adhésion. Donc les propriétés de surface des solides peuvent être caractérisées aussi par la tension superficielle γ , qui est l'équivalent d'une pression de surface, grâce aux relations de Gibbs (eq. 1.4.10).

$$W_{ad} = - \left(\frac{\partial G_s}{\partial A} \right)_{T, P, n_i} = \gamma_{initial} - \gamma_{final} \quad (1.4.10)$$

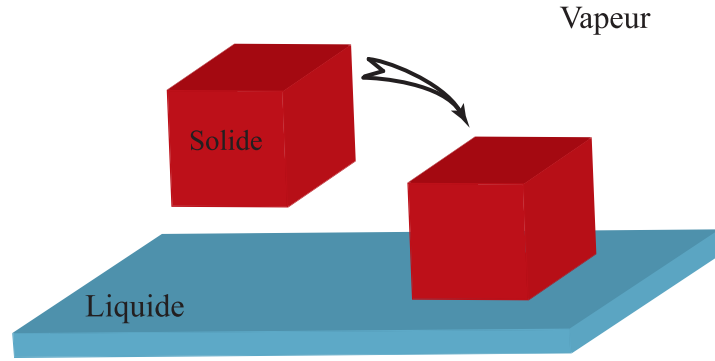


Fig. 1.8 : Représentation du travail d'adhésion décrit par Dupré.

Supposons que les surfaces solides sont rigides, immobiles et à l'équilibre thermodynamique avec leur environnement. Imaginons alors un volume cubique d'un solide qui se déplace de la phase gaz vers la phase liquide (figure 1.8). Ce phénomène d'adhésion induit un changement énergétique, décrit par Dupré en 1869, qui se traduit comme la formation d'une interface solide-liquide suivie de la disparition des interfaces solide-vapeur et liquide-vapeur (eq. 1.4.11).

$$W_{ad} = \gamma_{sv} + \gamma_{lv} - \gamma_{sl} \quad (1.4.11)$$

avec γ_{sv} , γ_{lv} et γ_{sl} les énergies interfaciales solide/gaz, liquide/gaz et solide/liquide. Cette énergie dépend alors directement des forces intermoléculaires décrites précédemment.

Comme nous l'avons vu, le travail d'adhésion peut être relié à l'énergie de surface d'un solide. Mais comment est-il possible d'accéder expérimentalement au travail d'adhésion ?

1.4.2 L'équation de Young-Dupré

L'énergie de surface d'un solide peut être déterminée par la tendance que possède un liquide à s'étaler sur lui-même. Pour cela, on peut étudier expérimentalement l'adhésion d'une goutte de liquide sur la surface du solide. Ainsi, lorsque la gouttelette est à l'équilibre avec son environnement, l'angle de contact θ résulte de l'équilibre mécanique des forces au point de rencontre entre les trois phases solide-liquide-vapeur (figure 1.9.a).

L'état d'équilibre d'une goutte de liquide posée sur un solide est décrit par la relation de Young, établie en 1805 :

$$\gamma_{sv} = \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \cos \theta \quad (1.4.12)$$

où θ représente l'angle de contact entre le liquide et le solide

Lorsque le mouillage est parfait, le liquide s'étale spontanément et $\theta = 0$. Par exemple, dans le cas où le fluide est l'eau, pour un solide hydrophile, le mouillage est défini par $\theta \leq 90^\circ$ et pour un solide hydrophobe par $\theta \geq 90^\circ$. Ainsi, si le liquide est non mouillant, le liquide déposé prendra la forme d'une sphère.

En reliant cette équation de Young au travail d'adhésion grâce à l'équation de Dupré (équ. 1.4.11), on obtient :

$$W_{ad} = \gamma_{lv}(1 + \cos \theta) \quad (1.4.13)$$

Dans les équations de Dupré (équ. 1.4.11) et Young (équ. 1.4.12), l'énergie de surface du solide est supposée égale à l'énergie de surface du solide en équilibre avec la vapeur ambiante $\gamma_{sv} \simeq \gamma_s$. Ceci n'est pas forcément le cas ; en effet, Bangham et Razouk (1937) ont montré pour la première fois que l'énergie de surface d'un solide pur, γ_s , peut être diminuée par l'adsorption de vapeur à sa surface (figure 1.9.b). Cette réduction de l'énergie de surface est appelée la pression d'équilibre d'étalement π_e et est définie comme étant le changement d'énergie de surface du solide lors de l'adsorption de vapeur :

$$\pi_e = \gamma_s - \gamma_{sv} \quad (1.4.14)$$

Ainsi le travail d'adhésion (équ. 1.4.13) peut être redéfini par l'équation de Young-Dupré :

$$W_{ad} = \gamma_{lv}(1 + \cos \theta) + \pi_e \quad (1.4.15)$$

À partir de l'équation de Gibbs (équ. 1.4.9), on peut décrire ce changement énergétique de surface comme :

$$\pi_e = \gamma_s - \gamma_{sv} = RT \int_0^P \Gamma(P) d(\ln P) \quad (1.4.16)$$

Ces équations sont valides pour des surfaces parfaitement lisses et homogènes chimiquement à l'échelle atomique.

L'équation de Young-Dupré permet, au travers de la mesure de l'angle de contact, de calculer le travail d'adhésion à partir de la tension de surface du liquide. Mais comment différencie-t-on les interactions intermoléculaires mises en jeu lors de l'adsorption, afin de pouvoir quantifier l'énergie de surface du solide ?

1.4.3 Les modèles physiques : relation entre travail d'adhésion et énergie de surface

Il existe de nombreux modèles qui relient le travail d'adhésion à l'énergie de surface d'un solide, comme par exemple le modèle de R. Good et Girifalco (1960), le modèle de Owens et Wendt (1969), le modèle de S. Wu (1973) et le modèle de van Oss (1993) entre autres. Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux modèles de Fowkes (1964) et de Owens et Wendt (Owens et Wendt, 1969).

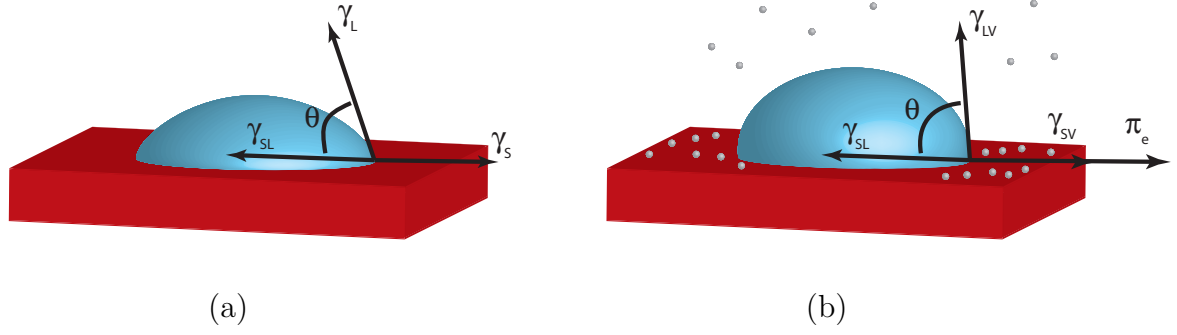


Fig. 1.9 : État d'équilibre d'une goutte de liquide posée sur une surface solide : a) propre et b) avec des molécules adsorbées.

1.4.3.1 Le modèle de Fowkes

Fowkes a proposé, pour la première fois, que l'énergie de surface d'un solide peut être exprimée comme la somme de plusieurs termes représentant les différentes interactions que peut développer le solide avec son environnement selon les forces intermoléculaires mises en jeu (Fowkes, 1962 ; Fowkes, 1964) :

$$\gamma_{sv} = \gamma_{sv}^d + \gamma_{sv}^h + \gamma_{sv}^D + \gamma_{sv}^K + \gamma_{sv}^m = \gamma_{sv}^d + \gamma_{sv}^{sp} \quad (1.4.17)$$

où γ_{sv}^d , γ_{sv}^h , γ_{sv}^D , γ_{sv}^K et γ_{sv}^m sont les composantes relatives aux interactions de type London, liaison hydrogène, Debye, Keesom et aux interactions métalliques respectivement. En simplifiant, l'énergie de surface peut être considérée comme la somme de deux termes : la composante relative aux interactions dispersives (London), γ_s^d , et celle relative aux interactions spécifiques, γ_s^{sp} , donc aux molécules ayant des moments dipolaires permanents.

Fowkes a aussi montré que le travail d'adhésion peut être décrit comme la somme de termes indépendants entre eux :

$$W_{ad} = W_{ad}^d + W_{ad}^h + W_{ad}^D + W_{ad}^K + W_{ad}^m = W_{ad}^d + W_{ad}^{sp} \quad (1.4.18)$$

Dans un liquide comme le mercure, il y a deux forces intermoléculaires en action, les forces métalliques et les forces de London ou dispersives, donc la tension de surface du mercure est la somme des composantes relatives à ces deux forces.

$$\gamma_{Hg} = \gamma_{Hg}^d + \gamma_{Hg}^m \quad (1.4.19)$$

Maintenant, considérons l'interface entre deux liquides dont leur attraction intermoléculaire est due seulement aux forces de London (Fig 1.10) : le mercure (billes roses) et les hydrocarbures saturés (billes violettes). Les hydrocarbures dans la région interfaciale seront attirés par des interactions de London exercées par les autres molécules d'hydrocarbures dans le milieu selon une direction normale à la surface (γ_1^d). Cette attraction réduit la quantité des molécules présentes dans la zone interfaciale (zone

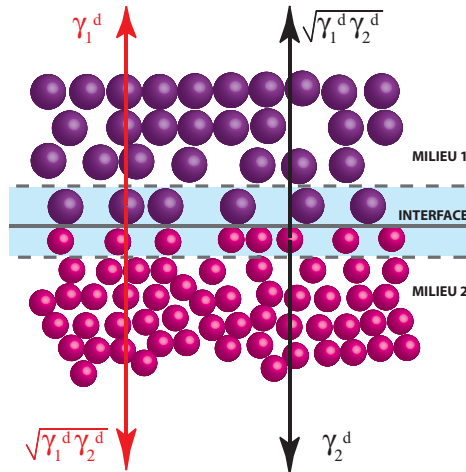


Fig. 1.10 : Modèle simplifié de Fowkes (1964), pour définir les forces interagissant dans la région interfaciale entre le mercure (milieu 1) et des hydrocarbures saturés (milieu 2).

bleu ciel), ce qui se traduit par une augmentation de la distance intermoléculaire. En même temps, les molécules de mercure situées dans la région interfaciale attirent les molécules des alcanes, grâce aux forces de London. La tension interfaciale qui en résulte correspond à la différence entre la tension de surface des alcanes γ_1^d et la force d'attraction exercée entre les molécules d'hydrocarbure et de mercure.

Comment est-il possible de définir et calculer cette force d'interaction entre phases de type dispersive ?

Selon Fowkes, l'énergie d'interaction due aux forces dispersives de London dans la région interfaciale peut être "prédite" par la moyenne géométrique des composantes de la tension superficielle de chaque phase.

Donc, la tension dans la région interfaciale des alcanes sera égale à $\gamma_1^d - \sqrt{\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d}$. De façon similaire, dans la région du mercure, la force d'attraction vers le milieu γ_2^d serait "partiellement équilibrée" par la force d'attraction des alcanes de type London $\sqrt{\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d}$.

Finalement, si seules des interactions de type London sont présentes, la tension interfaciale entre deux phases γ_{12}^d est donnée par l'équation 1.4.20 connue comme l'équation de Lifshitz - van der Waals.

$$\gamma_{12}^d = \gamma_1^d + \gamma_2^d - 2\sqrt{\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d} \quad (1.4.20)$$

Dans le cas d'une interface solide-liquide, ce qui nous intéresse plus particulièrement, le même raisonnement peut être adopté, nous obtenons donc l'équation suivante :

$$\gamma_{sl}^d = \gamma_{sv}^d + \gamma_{lv}^d - 2\sqrt{\gamma_{sv}^d \cdot \gamma_{lv}^d} \quad (1.4.21)$$

Le travail d'adhésion correspondant est donné par l'équation de Dupré en reliant l'énergie d'adhésion aux énergies de surface de deux corps assemblés.

$$W_{sl}^d = -\left(\frac{\partial G_{sl}}{\partial A}\right)_{T,P} = \gamma_{sv}^d + \gamma_{lv}^d - \gamma_{sl}^d \quad (1.4.22)$$

En reportant l'équation 1.4.21 dans l'équation précédente, on obtient l'équation de Fowkes-Dupré :

$$W_{sl}^d = -\left(\frac{\partial G_{sl}}{\partial A}\right)_{T,P} = 2\sqrt{\gamma_{sv}^d \cdot \gamma_{lv}^d} \quad (1.4.23)$$

1.4.3.2 Le modèle de Owens & Wendt

Selon Fowkes, l'énergie de surface totale à l'interface est la somme des différentes contributions des forces intermoléculaires. Alors, dans un liquide comme l'eau où il y a deux types de forces intermoléculaires en action, les forces de London et les liaisons hydrogène, l'énergie de surface libre est donnée par l'équation suivante :

$$\gamma_{H_2O} = \gamma_{H_2O}^d + \gamma_{H_2O}^h \quad (1.4.24)$$

Le modèle de Owens et Wendt (1969) utilise l'approche théorique de Fowkes en considérant l'existence de forces liées aux ponts hydrogène γ^h pour le cas des molécules d'eau et le modèle de Kaelble avec la présence de forces d'interactions polaires ou dites spécifiques γ^{sp} (Kaelble, 1970) .

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^{sp} \quad (1.4.25)$$

En suivant le raisonnement de Fowkes, ces auteurs lient l'interaction entre molécules polaires comme la moyenne géométrique des composantes polaires de la tension superficielle des phases en présence.

$$\gamma_{12}^{sp} = \gamma_1^{sp} + \gamma_2^{sp} - 2\sqrt{\gamma_1^{sp} \cdot \gamma_2^{sp}} \quad (1.4.26)$$

Finalement, l'énergie libre de surface dans le cas d'une interaction de surface solide-liquide s'exprime par l'équation :

$$\gamma_{sl} = \gamma_{sv} + \gamma_{lv} - 2\sqrt{\gamma_{sv}^d \cdot \gamma_{lv}^d} - 2\sqrt{\gamma_{sv}^{sp} \cdot \gamma_{lv}^{sp}} \quad (1.4.27)$$

En reliant avec l'équation de Dupré (1.4.11), le travail d'adhésion est donné par :

$$W_{ad} = -\left(\frac{\partial G_{sl}}{\partial A}\right)_{T,P} = 2\sqrt{\gamma_{sv}^d \cdot \gamma_{lv}^d} + 2\sqrt{\gamma_{sv}^{sp} \cdot \gamma_{lv}^{sp}} \quad (1.4.28)$$

Ces modèles physiques permettent de quantifier l'énergie interfaciale solide/vapeur à partir de la tension interfaciale liquide/vapeur et de l'énergie interfaciale solide/liquide et font le lien entre la donnée macroscopique du travail d'adhésion et les forces intermoléculaires.

Alors la question devient quels sont les moyens d'appréhender l'énergie de surface d'un solide ?

1.5 Les techniques expérimentales de détermination de l'énergie de surface

1.5.1 Généralités

Une large gamme de techniques de caractérisation a été utilisée dans la littérature afin de déterminer l'énergie de surface des solides dont les solides d'intérêt pharmaceutique. Citons les techniques basées sur la mesure de l'angle de contact, les techniques d'adsorption de vapeur et la microscopie à force atomique, AFM. Les méthodes les plus utilisées sont celles qui relient, directement ou indirectement, l'énergie de surface du solide à l'angle de contact comme la goutte posée, la montée capillaire, la lame de Wilhelmy et la microcalorimétrie. Même si les valeurs moyennes obtenues ont été corrélées avec succès à la fonctionnalité et/ou aux propriétés d'usage des poudres (Buckton et Gill, 2007), les limitations de ces méthodes sont bien connues. En effet la plupart des mesures de mouillabilité est basée sur l'interaction entre un liquide et une surface solide. Cela conduit à une moyenne macroscopique de l'énergie de surface dont la valeur est sensible à la rugosité de surface, la porosité, la tortuosité du matériau poreux.

En général, la caractérisation de l'énergie de surface des solides peut être classée en six catégories différentes : le mouillage par étalement (figure 1.11), le mouillage par immersion (figure 1.12), le mouillage par condensation ou adsorption (1.13), le mouillage par montée capillaire (figure 1.14), la lame de Wilhelmy (figure 1.15) et la force de contact (figure 1.16). La mesure de l'énergie de surface des solides est effectuée la plupart du temps de façon indirecte via l'angle de contact ou grâce aux forces d'adhésion.

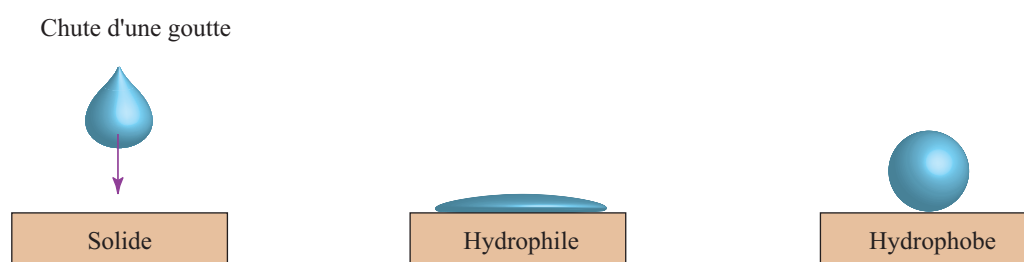


Fig. 1.11 : Schéma du mouillage par étalement sur différentes surfaces solides.

Chute d'un solide

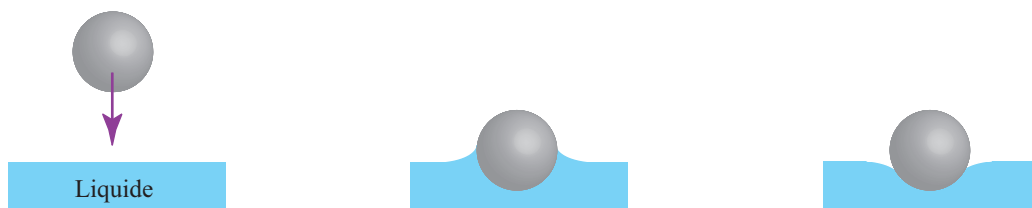


Fig. 1.12 : Schéma du mouillage par immersion du solide dans différentes surfaces liquides.

Vapeur saturée

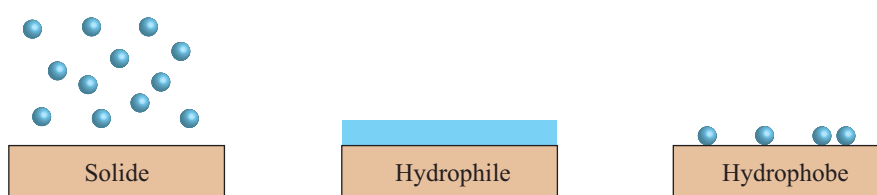


Fig. 1.13 : Schéma du mouillage par condensation sur différentes surfaces solides.

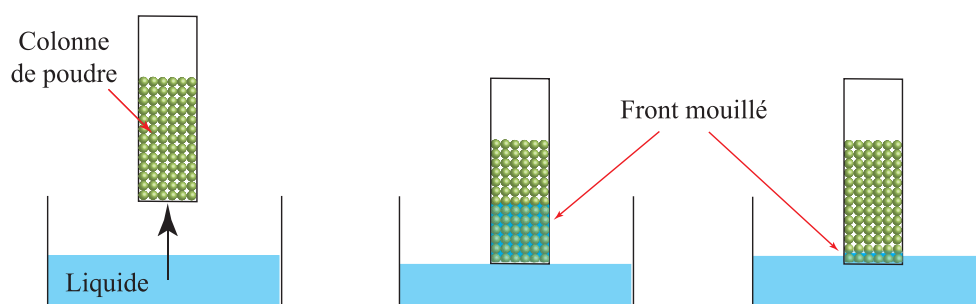


Fig. 1.14 : Schéma du mouillage par montée capillaire sur différentes surfaces solides.

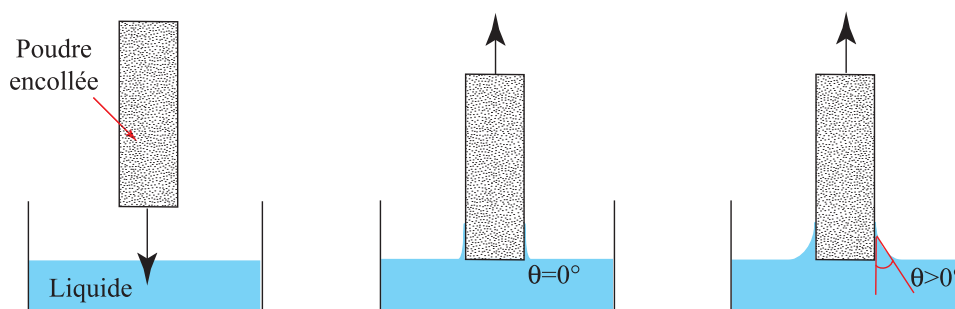


Fig. 1.15 : Schéma de la méthode de la lame de Wilhelmy sur différentes surfaces solides. Dans ce cas, la poudre est encollée sur une lame puis immergée dans le liquide.

De nos jours, l'étude des anisotropies de surface des poudres d'intérêt pharmaceutique passe par l'étude des interactions solide-gaz. L'étude des interactions entre

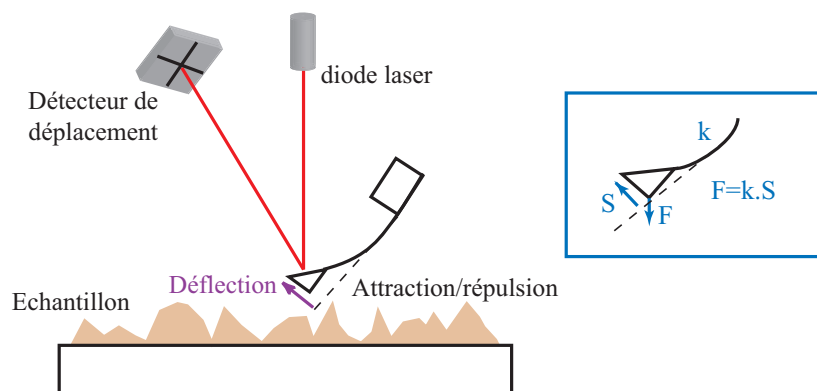


Fig. 1.16 : Principe de fonctionnement de la microscopie de force atomique, AFM. Une sonde est placée à l'extrémité du levier (de l'anglais cantilever). L'interaction levier-solide est mesurée par le déplacement du faisceau du laser réfléchi sur un détecteur de déplacement (photodiode). Avec k la constante d'élasticité du levier, s la déflexion du levier et F la force exercée sur le levier.

molécules de gaz isolées et le solide permet l'accès aux variations locales de la surface à l'échelle moléculaire. Différentes techniques de caractérisation sont mises en œuvre sur la base de l'adsorption-désorption de gaz sur un solide. Le but est de donner une information sur la surface spécifique, la structure et la distribution des pores (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999). Comme nous l'avons vu, les phénomènes de surface peuvent être décrits par l'isotherme d'adsorption. Différents paramètres peuvent être mesurés pour déterminer une isotherme d'adsorption : la pression de vapeur, la masse de l'échantillon et le temps de rétention. Chacune de ces propriétés donne naissance à une classe de techniques d'analyse : manométrique, gravimétrique et chromatographique. Les deux principales techniques utilisées dans ces travaux ont été la gravimétrie de sorption de vapeur, DVS, et la chromatographie gazeuse inverse, CGI.

Il faut noter que dans l'actualité des nouvelles techniques commencent à émerger. Par exemple, en microbiologie l'étude des anisotropies de surface est réalisée par l'étude des interactions solide-liquide ().

Nous décrirons par la suite, de façon détaillée, seulement les méthodes utilisées lors ces travaux d'investigation : la montée capillaire, la DVS et la CGI, cette dernière étant au cœur de nos travaux.

1.5.2 La montée capillaire

La montée capillaire reste parmi les méthodes les plus populaires pour évaluer la mouillabilité des poudres. Physiquement, la méthode est basée sur l'ascension capillaire due aux forces interfaciales d'un liquide dans un lit de poudre. Les grandeurs étudiées sont généralement la hauteur du liquide pénétrant et le temps de pénétration mais la masse et la pression nécessaire pour éviter la pénétration du liquide peuvent

aussi être utilisées. Le modèle qui décrit ce système en négligeant les effets de gravité, d'inertie et la pression hydrostatique (poids du liquide) au début de la montée est celui de Washburn (1921) comme suit :

$$h^2 = \frac{r\gamma_{lv} \cos \theta}{2\eta_l} t \quad (1.5.1)$$

Le solide d'étude est représenté alors comme un assemblage de N petits tubes capillaires parallèles de rayon moyen r avec h la hauteur du front de liquide et t le temps de pénétration. γ_{lv} et η_l correspondent respectivement à sa tension superficielle et la viscosité du liquide.

Cette équation indique que la racine carrée de la hauteur du liquide ayant pénétré, en fonction du temps, décrit une droite dont la pente permet de déduire l'angle de contact θ entre le solide et le liquide. Deux inconnues sont introduites dans cette équation r et θ . Pour pouvoir éliminer r de l'équation, il faut comparer les taux de pénétration de différents liquides dont un est connu pour mouiller complètement la poudre ($\theta = 0$), ainsi on peut donc calculer r . Cette mesure permet de calculer l'angle de contact pour un autre liquide partiellement mouillant.

Si les propriétés du liquide sont connues en mesurant la masse du liquide adsorbé, m_l , on peut ré-écrire l'équation de Washburn :

$$\frac{m_l^2}{t} = C \frac{\rho_l^2 \gamma_{lv} \cos \theta}{2\eta_l} \quad (1.5.2)$$

avec ρ_l la masse volumique de liquide et C une constante déterminée avec un liquide complètement mouillant, qui dépend de la structure de la poudre, de la qualité du tassement. Le critère clé pour obtenir des résultats significatifs est un tassement uniforme et reproductible.

La détermination de la constante C est réalisée généralement à l'aide de liquides apolaires de faible tension de surface comme l'hexane.

Expérimentalement, la poudre à analyser est placée dans un porte-échantillon muni d'un fond perméable aux liquides, capable de supporter la poudre. Le porte-échantillon, ou cellule, est un tube cylindrique qui contient la poudre à analyser, tassée sous des conditions contrôlées avant de l'analyser. La cellule est suspendue à une balance électronique puis placée juste au-dessus du liquide de test, contenu dans un réservoir. Le réservoir, maintenu à température constante, est déplacé jusqu'à ce que le liquide entre en contact avec le bas du tube. Les données, variation de la masse en fonction du temps, sont collectées lors de la montée du liquide dans la poudre (figure 1.17).

Même si la technique donne une bonne indication de la mouillabilité des poudres compactées et permet des comparaisons de poudres ayant subi des traitements physiques et/ou chimiques, elle est souvent critiquée pour des solides hydrophobes puisqu'elle rend impossible la pénétration lorsque le liquide est de l'eau. De plus, comme la

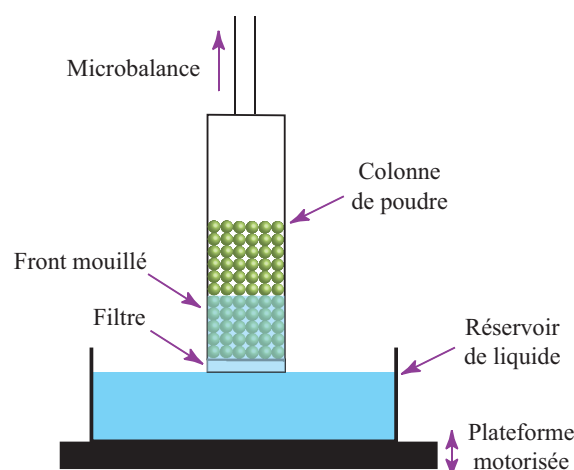


Fig. 1.17 : Schéma de la montée capillaire.

plupart des techniques de mouillabilité, dont la montée capillaire, l'adsorption physique ne semble pas être toujours responsable du phénomène d'adsorption. Enfin, des doutes sur la validité de la représentation du problème physique (équ. 1.5.1) ont aussi été émis. Une analyse plus complète sur la technique peut être trouvée dans l'ouvrage de Buckton (1995).

1.5.3 La Gravimétrie de Sorption de Vapeur - DVS

La gravimétrie de sorption de vapeur ou DVS repose sur la mesure par gravimétrie de la quantité de vapeur adsorbée à la surface d'une poudre. L'adsorbant est placé directement sur le plateau d'une microbalance de type Cahn à température (T) et humidité relative (HR) contrôlées (figure 1.18). Expérimentalement, les échantillons sont placés sur des petits creusets en quartz et balayés par un flux de gaz constitué par un mélange d'un flux de gaz sec et d'un flux de gaz saturé en vapeur d'eau ou de solvant organique, contrôlés à l'aide de débitmètres de précision. Des sondes d'humidité et de température sont situées juste en dessous des nacelles contenant l'échantillon et la référence. La tête de la microbalance est balayée en permanence par un flux constant de gaz sec afin d'éviter les problèmes de dérive ou d'instabilité de la mesure de masse qui pourraient être générés par une accumulation d'humidité à cet endroit.

Lors de l'analyse il faut définir le critère d'équilibre, soit la valeur dm/dt en dessous de laquelle on estime être à l'équilibre, le temps minimal et le temps maximal passé sur un palier à tester la valeur dm/dt . L'accès à la masse à l'équilibre, grâce aux critères d'équilibre définis, permettra de tracer l'isotherme de sorption.

Avec cette technique, nous avons accès, entre autres, à deux grandeurs comme la surface spécifique du solide a_s et la pression d'étalement π_e déterminées à l'aide d'une isotherme d'adsorption de vapeur.

D'après le tracé de l'isotherme d'adsorption sur le solide d'étude, on peut remonter à la valeur de π_e grâce à l'équation de Gibbs sous sa forme (équ. 1.4.16). Ainsi, on en

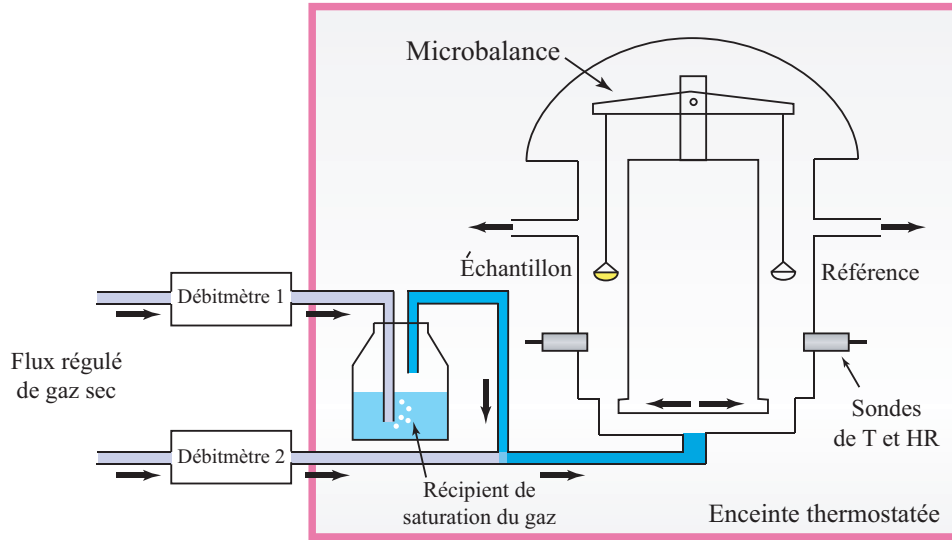


Fig. 1.18 : Schéma de l'appareil de DVS, principe d'adsorption par gravimétrie.

déduit le travail d'adhésion en utilisant l'équation de Young et Dupré modifiée (eq. 1.4.15) en considérant que le liquide mouille complètement la poudre $\theta = 0$.

$$W_{adh} = 2\gamma_{lv} + \pi_e \quad (1.5.3)$$

Finalement on utilise les modèles de Fowkes (eq. 1.4.23) ou Owens & Wendt (eq. 1.4.28) pour calculer γ_s^d et γ_s^{sp} à partir du travail d'adhésion.

Les conditions *sine qua non* pour l'utilisation de la technique sont :

- les adsorbats utilisés doivent avoir une tension de surface inférieure à l'énergie de surface du solide étudié ($\theta = 0$).
- le mécanisme de prise en masse doit être dû à l'adsorption de surface uniquement.
- l'adsorbant doit être stable thermodynamiquement à toutes les pressions partielles de l'adsorbat utilisé.

1.5.4 La Chromatographie Gazeuse Inverse ou CGI

1.5.4.1 Introduction

La chromatographie gazeuse inverse ou CGI est une technique relativement ancienne, apparue en 1967, mais dont le développement a réellement commencé en 1976. Ces dix dernières années, entre 100 et 140 publications faisant référence à cette technique apparaissent par an dans la base bibliographique Web of Science. Des ouvrages consacrés à sa description (Conder et C. Young, 1979 ; Derminot, 1981) et des nombreuses revues font le point sur la mise en œuvre de cette technique sur différents solides (Mohammadi-Jam et Waters, 2014) ou sur un sujet spécifique, comme par exemple sur la détermination des températures de transition vitreuse (J.-M. Braun

et al., 1975), des paramètres de Flory-Huggins (Voelkel et Fall, 1995), ou dans la domaine pharmaceutique (Buckton et Gill, 2007 ; Grimsey, Feeley et al., 2002 ; Ho et J. Y. Heng, 2013 ; Ticehurst, R. Rowe et al., 1994).

En CGI, le solide d'étude, à la différence de la méthode analytique, est la phase stationnaire. Les analyses sont réalisées en injectant des molécules connues, appelées sondes, dont la séparation résulte de leur adsorption et de leur désorption successives sur le solide d'étude. La CGI est une technique d'étude des propriétés de surface tant chimiques que morphologiques des solides divisés basée sur le phénomène d'adsorption physique. Elle permet en outre d'étudier l'influence de divers facteurs tels que l'humidité, la température, les traitements chimiques et/ou physiques sur les propriétés de surface.

Actuellement, la CGI est un outil performant pour la caractérisation physicochimique de divers matériaux tels que les polymères (Bailey et Persaud, 1998 ; Papirer et al., 2000), les produits alimentaires comme les protéines de soja (Zhou et Cadwallader, 2004) et les biscuits (Helen et Gilbert, 2006), des solides inorganiques comme l'attapulgite (Boudriche et al., 2012), les talcs (Balard et al., 1996) et, ce qui nous intéresse plus particulièrement, les produits pharmaceutiques tels que la carbamazépine (Sunkersett et al., 2001), le salbutamol (Ticehurst, R. Rowe et al., 1994), le lactose (Feeley et al., 2002 ; Newell, Buckton et al., 2001) et le mannitol (Grimsey, Sunkersett et al., 1999 ; Ho, Naderi et al., 2012) entre autres.

1.5.4.2 Mise en œuvre de la CGI

Le solide divisé à analyser est placé dans un tube, appelé colonne, de quelques millimètres de diamètre pour une longueur variant de quelques centimètres à quelques mètres, selon le cas. Cette poudre ou adsorbant, constitue la phase stationnaire du système. Le solide, organique ou inorganique, peut être sous forme de poudre ou de fibres. La longueur de la colonne dépend directement de la forme, de la taille des particules, de la surface spécifique et de la chimie de surface.

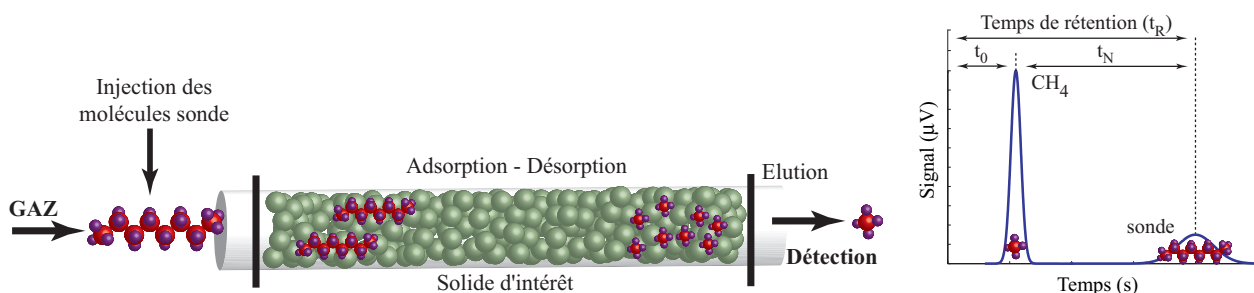


Fig. 1.19 : Principe de la Chromatographie gazeuse inverse.

La colonne est parcourue en continu par un gaz appelé gaz porteur ou gaz vecteur, classiquement de l'hélium, inerte à la température adoptée. La phase mobile est constituée d'un mélange de solutés de faible masse molaire, appelés molécules sondes. Expérimentalement, l'injection se fait au niveau de l'injecteur où les molécules

sondes sont vaporisées, si besoin, par chauffage et diluées dans le gaz porteur qui les entraîne à travers la colonne. Les forces intermoléculaires entre l'adsorbant et l'adsorbat freinent les sondes qui se déplacent tout au long de la colonne à une vitesse dépendant de leur affinité pour le solide.

La détection est réalisée à la sortie de la colonne soit par un détecteur de thermoconductibilité (catharomètre) soit par un détecteur à ionisation de flamme, FID (de l'anglais Flame Ionization Detector). Le choix du détecteur est lié à la nature et à la quantité des molécules sondes. Le détecteur FID est le plus utilisé puisqu'il présente une sensibilité élevée (limite de détection de ~ 1 à $2 \cdot 10^{-12}$ g.s $^{-1}$).

La CGI présente des avantages sur les autres techniques d'adsorption grâce à un large choix de molécules sondes. En effet, les molécules sondes peuvent être tout type de molécules vaporisables telles que les alcanes linéaires, cycliques et ramifiés, molécules polaires, halogénées, hydroxylées, amines, cétones et esters. La CGI possède aussi une large gamme de températures d'analyse (jusqu'à 300 °C), limitée par la température de dégradation de l'échantillon, une grande sensibilité liée à la nature du détecteur et son seuil de détection.

Par conséquent, la technique présente un large éventail de domaines d'applications tels que la caractérisation des énergies de surface des solides, propriétés acido-basiques, transitions solide-solide, isothermes d'adsorption, distributions énergétiques soit des hétérogénéités de surface (Balard, 1997), paramètres de solubilité (Voelkel, Adamska et al., 2008), etc.

En CGI, on se place dans la région des faibles pressions partielles (figure 1.20). La technique peut se décliner selon deux modes de mise en œuvre pour lesquels la complexité des interactions sonde-solide est déterminée par la quantité de sondes injectées : la dilution infinie et la concentration finie.

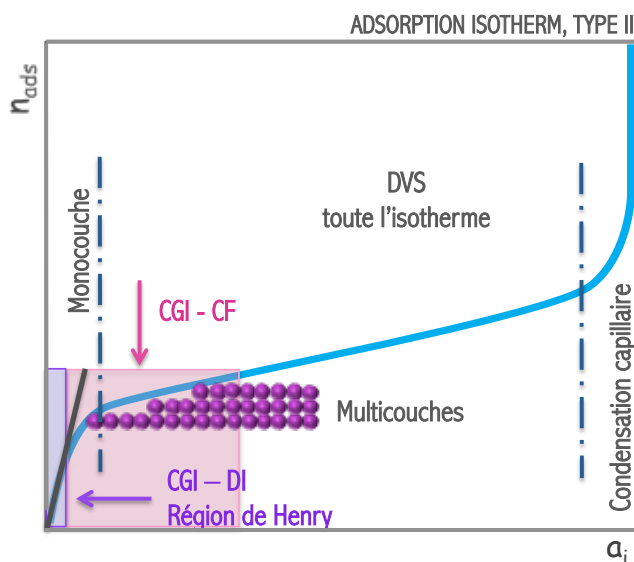


Fig. 1.20 : Modes de mise en œuvre de la CGI en relation avec une isotherme d'adsorption de type II.

1.5.4.3 La chromatographie gazeuse inverse à dilution infinie ou CGI-DI

À dilution infinie, "adsorption at zero surface coverage", une très faible quantité de molécules sondes est mise en jeu (quelques microlitres de sonde à l'état gazeux). Du fait du très faible taux de recouvrement de la surface, les interactions entre les molécules sondes à l'état gazeux ou à l'état adsorbé peuvent être négligées. L'adsorption suit la loi de Henry à savoir que la quantité des molécules sondes adsorbées croît linéairement avec la concentration. Les chromatogrammes obtenus sont relativement symétriques, de forme gaussienne, et le temps de rétention indépendant de la quantité de sonde injectée (figure 1.21).

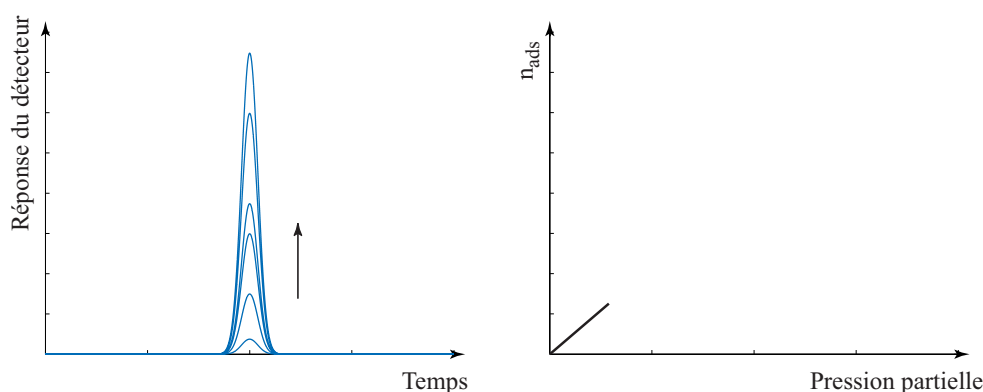


Fig. 1.21 : Chromatogrammes obtenus lors des analyses par CGI-DI, dans la zone de faibles pressions partielles.

1.5.4.4 La chromatographie gazeuse inverse à concentration finie ou CGI-CF

Dans le cas de la CGI-CF, on injecte quelques microlitres de liquide de molécules sondes et un recouvrement total de la surface est attendu. La désorption ne suivant plus la loi de Henry, du fait de l'augmentation du volume de sonde injectée, le pic chromatographique est fortement déformé (figure 1.22).

La CGI-CF se décline selon deux techniques, la concentration finie par élution au point caractéristique (figure 1.22) et l'analyse frontale (AF). Elles permettent d'avoir accès à des isothermes d'adsorption ou désorption et notamment de déterminer des surface spécifiques et constantes BET, mais également d'accéder à l'hétérogénéité de la surface grâce au calcul de fonctions de distribution en énergie des sites d'adsorption. L'hétérogénéité de surface à partir des mesures d'adsorption a été étudiée en détail par Rudzinski et al. (1982) et Jaroniec et Madey (1988).

Expérimentalement, dans le cas de la méthode par élution, l'injection des quantités croissantes de molécules sondes conduit à des pics chromatographiques dont les fronts diffus se recouvrent (figure 1.22, cas isothermes type II et IV).

Pour étudier l'hétérogénéité de la surface à partir des données de CGI, la fonction de distribution de l'énergie d'adsorption, $\chi(\varepsilon)$, est généralement utilisée. Cette fonction repose sur un modèle physique type patchwork selon lequel l'isotherme

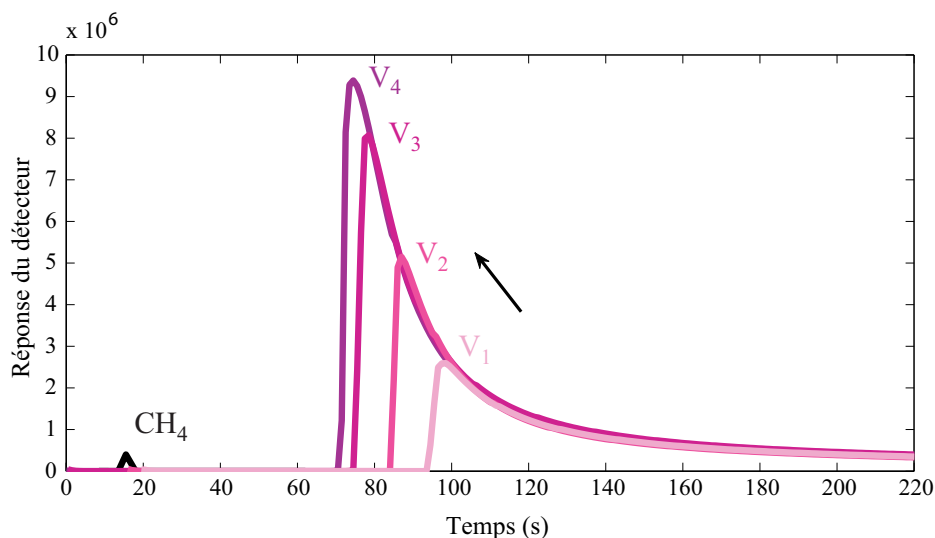


Fig. 1.22 : Allure des chromatogrammes en fonction du volume de sonde injectée correspondant à une isotherme de type II, $V_1 < V_2 < V_3 < V_4$.

globale d'adsorption est la somme de la contribution de domaines élémentaires iso-énergétiques (isothermes locales).

1.6 Conclusions

La première partie de ce résumé bibliographique était destinée à l'état solide, ce qui nous a permis de dégager l'importance des différentes formes cristallines et/ou amorphes d'un même solide et leurs conséquences dans le domaine pharmaceutique.

La plupart des substances médicamenteuses approuvées dans les dernières années ont une faible solubilité et/ou une faible perméabilité. De ce fait, contrairement aux formes cristallines, les produits pharmaceutiques amorphes, grâce à leur meilleure solubilité et donc leur meilleure biodisponibilité, sont d'un grand intérêt et ont fait l'objet de plusieurs études. Les amorphes restent alors un des enjeux de l'industrie pharmaceutique dont un des objectifs est de comprendre et de stabiliser ces formes.

D'autre part, même si la théorie et les méthodes de caractérisations physiques et chimiques des solides polymorphes sont très riches, les études de surface des polymorphes restent actuellement un enjeu à développer. En effet, il n'existe pas des études exhaustives *en surface* sur les différentes formes cristallines d'un solide d'intérêt pharmaceutique. Les études sont souvent menées sur les transformations solide-solide de la surface dues aux traitements physiques et/ou chimiques sans prendre en compte la pureté chimique et/ou physique de la forme cristalline étudiée.

Dans une deuxième partie, cette synthèse bibliographique nous a permis de constater la difficulté de caractériser l'énergie de surface d'un solide, même dans un état divisé. L'énergie de surface d'un liquide est égale à sa tension superficielle, cependant la

notion d'énergie libre superficielle pour un solide est plus difficile à appréhender puisque les atomes ne sont plus mobiles. De nos jours, il n'existe pas une approche universelle pour définir l'énergie de surface d'un solide. En effet, un nombre non négligeable de modèles est proposé pour la décrire dont le plus répandu est celui de Fowkes. Il est basé sur la mesure des forces de London et la détermination de l'énergie de surface dispersive des solides (Fowkes, 1962 ; Fowkes, 1964).

La notion d'énergie de surface d'un solide déterminée par mouillabilité n'a qu'un caractère statistique, qui caractérise un comportement macroscopique global du solide d'étude, mais cette notion perd sa signification à l'échelle microscopique. De plus, au delà de toutes les limitations de ce type de techniques de caractérisation, basées généralement sur l'angle de contact, un des points faibles est qu'elles ne donnent pas une idée sur l'hétérogénéité de surface du solide. Pour toutes ces raisons, cette synthèse bibliographique a été focalisée sur la théorie et les techniques de caractérisation du phénomène d'adsorption sur une interface gaz-solide, techniques au cœur de nos travaux.

Les modèles théoriques, qui décrivent les phénomènes physiques sur l'adsorption, ont des bases relativement anciennes. Les travaux plus récents pour la détermination des isothermes d'adsorption sont consacrés à des sujets spécifiques et il devient difficile d'en donner une vue d'ensemble. En effet, ils peuvent porter sur un type de solide adsorbant, sur une taille de pore mais aucune vue d'ensemble n'a été proposée depuis 1938 (Brunauer, Emmett et al., 1938). La valeur historique de la théorie BET semble évidente, depuis sa présentation elle est le centre d'intérêt de plusieurs études. Malgré les nombreuses critiques formulées à l'encontre de la théorie BET, tous les calculs de surfaces spécifiques effectués à partir des données expérimentales d'adsorption reposent sur ce modèle.

De nos jours, nous sommes encore dans un domaine en pleine évolution où les perfectionnements technologiques et la découverte des nouveaux matériaux peuvent encore apporter des résultats surprenants (F. Rouquerol, Luciani et al., 2003 ; F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999).

La notion de tension superficielle est aussi une notion ancienne remontant au début du 19^{ème} siècle. Elle reste à nos jours une de bases de la physicochimie de surface de solides (T. Young, 1805).

Il semble essentiel de noter que l'énergie de surface d'un solide n'est pas une valeur absolue. Il existe deux variables indépendantes lors de la détermination d'une énergie de surface : le liquide ou vapeur utilisée (selon la technique d'analyse) et le modèle physique utilisé. En effet, les γ_s^d obtenus par les différentes techniques présentées dans ce chapitre ne sont pas comparables parce que le calcul du travail d'adhésion n'est pas toujours basé sur les mêmes hypothèses ni les mesures réalisées dans les mêmes conditions environnementales. S'il paraît évident que l'énergie de surface d'un solide dépend de ses propres caractéristiques (composition chimique, faciès, cristallographie, mode de stockage, taux d'humidité entre autres), il ne faut pas oublier le caractère primordial des paramètres d'analyse tels que la température, le conditionnement de l'échantillon qui vont aussi jouer un rôle sur sa quantification.

Il faut être bien conscient des paramètres et conditions de mesure de l'énergie de surface d'un solide, ainsi qu'être en mesure de les contrôler lors de la comparaison de valeurs obtenues avec différentes techniques de caractérisation.

Cette étude bibliographique nous ayant amenés aux constats résumés ci-dessus, ce sujet de recherche a été orienté vers l'étude de différents polymorphes d'un même solide d'intérêt pharmaceutique à travers des études d'adsorption gaz/solide.

Le mannitol

2.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les solides d'intérêt pharmaceutique doivent répondre à des spécifications bien précises en termes de biodisponibilité, pureté, toxicité, morphologie, stabilité, taille, etc. La majorité de ces substances peuvent exister sous plusieurs formes à l'état solide (polymorphes, pseudo-polymorphes, solvates/hydrates et amorphes) selon les conditions du milieu de génération et de croissance. Chacune de ces phases a une structure cristalline différente et aura donc différentes propriétés physico-chimiques. Ces différences, parfois imperceptibles d'un point de vue analytique, peuvent avoir des conséquences en termes de biodisponibilité, stabilité et mise en forme galénique. C'est pourquoi une étape de caractérisation est primordiale et indispensable.

D'une part, différents facteurs interviennent dans le procédé de cristallisation tels que la nature du solvant, le pH, la température, la concentration, l'agitation, les impuretés, les additifs, etc. D'autre part, les différentes opérations mécaniques, chimiques et/ou galéniques mises en œuvre après la cristallisation auront des répercussions sur la cristallinité finale du solide ; il peut en effet évoluer vers une autre forme cristalline, anhydre ou solvatée, aboutir à la formation de phases amorphes et éventuellement à la création de défauts cristallins. À cet égard, le processus de caractérisation constitue un enjeu multiple car il doit prendre en compte la caractérisation des mécanismes de cristallisation, de l'influence des différentes conditions opératoires mais aussi une étude de la stabilité thermodynamique des variétés polymorphiques et des cinétiques de transition d'une forme à une autre. Il est ainsi fondamental de pouvoir identifier les différentes formes cristallines d'une même entité chimique mais aussi de pouvoir les doser quantitativement. De nos jours, il n'existe aucune méthodologie de criblage des polymorphes 100 % effective. Cependant, l'utilisation conjointe de différentes méthodes d'analyse comme la diffraction des rayons X (étude

d'arrangements cristallins), la microscopie (étude de la morphologie), les analyses thermiques comme la DSC et l'ATG (étude de transitions, changements d'état, taux de solvates) et la spectrométrie (étude d'arrangements moléculaires) permettent d'étudier les propriétés physico-chimiques des différentes formes cristallines et amorphes d'un composé.

La première partie de ce travail est consacrée au choix du solide. Il nous a paru plus judicieux de travailler sur un solide pour lequel des données existaient déjà dans la littérature. Nous avons cherché des molécules pour lesquelles nous pourrions avoir une caractérisation détaillée des procédés de génération et pour lesquelles nous connaîtrions a priori les paramètres clés du procédé de cristallisation.

2.2 Le choix du solide

2.2.1 Les critères de choix

Le choix du matériau d'étude doit être fait judicieusement. Dans un souci de gain de temps, notre choix s'est orienté vers des molécules dont les procédés de cristallisation étaient déjà décrits dans la littérature. Une étude bibliographique préalable a permis d'orienter le choix de ce solide.

La recherche bibliographique a été envisagée selon les critères de sélection suivants : la toxicité du solide, le profil polymorphique et le coût/accessibilité.

2.2.1.1 Toxicité

Différents facteurs peuvent influencer le niveau de toxicité d'un produit. A titre d'exemples, peuvent être cités la voie d'administration, la dose pénétrant dans l'organisme, la toxicité chimique et l'élimination par l'organisme.

Une analyse de plusieurs solides a été effectuée en relation avec les éléments d'étiquetage du règlement CLP (de l'anglais Classification Labelling and Packaging of substances and mixtures). Parmi ces éléments, figure une mention dite de danger codifiée par une lettre H suivie de trois chiffres précisant la nature du danger. Rappelons que la toxicité d'un produit chimique ne peut pas être modifiée. A cet égard, on a cherché à éviter les produits qui pourraient provoquer le cancer (H350-H351), les produits mortels, toxiques ou nocifs en cas d'inhalation (H330-H331-H332), les produits toxiques ou mortels en cas d'ingestion (H300-H301), les produits toxiques ou mortels par contact cutané (H310-H311) et aussi les produits qui pourraient avoir des effets sur les organes (H370 à H373).

2.2.1.2 Profil polymorphique

La cristallisation d'un composé est un procédé complexe parce qu'il résulte de la compétition de nombreux mécanismes comme la nucléation et la croissance des

différentes formes cristallines et la transformation des formes métastables vers des formes stables. À cet égard, il est préférable de travailler avec un composé pour lequel des données sur l'influence des différentes conditions opératoires lors de la cristallisation ou encore lors des opérations de mise en forme sont disponibles. Pour étudier l'influence du polymorphisme ou la présence d'amorphe le solide choisi doit présenter au moins deux polymorphes et éventuellement une forme amorphe. De plus les différentes structures doivent être suffisamment stables afin de nous donner le temps de les caractériser. Enfin, il est nécessaire de travailler avec des produits non thermosensibles, afin d'éviter leur dégradation lors de l'analyse CGI.

2.2.1.3 Accessibilité/prix

Le choix du solide passe non seulement par la prise en considération de sa toxicité ou sa simplicité polymorphique, mais aussi par le critère coût. Les produits pharmaceutiques sont, le plus souvent, à un prix relativement élevé. Les prix d'un principe actif varient notamment en fonction de la pureté. À cet égard, la facilité d'acquisition du solide dépend donc des ressources disponibles mais aussi de la fiabilité du fournisseur.

2.2.1.4 Informations rassemblées sur quelques principes actifs pharmaceutiques

Le tableau 2.1 qui compare plusieurs solides selon les critères de toxicité, polymorphisme et coût, nous a permis d'orienter le choix du solide à étudier.














Au final, en respectant les différents critères fixés ; non toxicité, stabilité des formes polymorphes, stabilité thermique, disponibilité chez un fournisseur à un coût modéré, nous avons choisi de travailler avec le mannitol.

2.2.2 Le mannitol : état de l'art

Le mannitol, ou (2R,3R,4R,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol selon les règles officielles de la nomenclature UICPA, est un polyol de formule brute $C_6H_{14}O_6$ et de masse molaire $182.17 \text{ g.mol}^{-1}$ (figure 2.1). Il est présent dans les animaux et les plantes mais aussi, en plus faible quantité, dans la plupart des légumes. Le mannitol est le produit d'hydrogénation du mannose et c'est un diastéréoisomère du sorbitol (figure 2.2). Il a un goût sucré, doux comme le glucose mais moins fort que celui du saccharose.

Le mannitol est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques et les produits alimentaires. Dans les préparations pharmaceutiques, il est principalement utilisé en tant que diluant dans les formulations de comprimés (de 10 à 90 % en m/m). Grâce à sa propriété non cariogène et sa fraîcheur en bouche, il est couramment utilisé dans la formulation de comprimés mâchables ou de désintégration rapide dans la cavité buccale. La non-hygroscopie du D-mannitol fait de lui un excipient particulièrement utile dans la formulation de médicaments sensibles à l'humidité (R. C. Rowe et al., 2012). D'autre part le métabolisme du mannitol n'induit pas d'augmentation de la teneur en sucre dans le sang, permettant ainsi son utilisation

Tab. 2.1 : Évaluation de quelques solides d'intérêt pharmaceutique selon les critères toxicité, profil polymorphique et coût.

	Principe actif	Formes	Prix
	<i>Toxicité</i>		
	Xinafoate de salmétérol	I, II et un amorphe	10 mg à 144€ – (98%) S
	<i>N'est pas une substance dangereuse selon le SGH</i>		
	Glycine	α, β, γ et un amorphe	250 g à 159€ – S
	<i>N'est pas une substance dangereuse selon le SGH</i>		
	Hydrocortisone	I, II et un amorphe	1 g à 33,80€ – (98%) S
	<i>H361</i>		
	Acide déoxycholique		10 g à 22,10€ – (99%) S
	<i>H302, H315, H319, H336</i>		
	Indométacine	α, δ, γ et un amorphe	100 g à 327,5€ – (>99%) S
	<i>H300</i>		
	Sulfathiazole	I, II, III, IV, V et un amorphe	250 mg à 27€
	<i>H302, H315, H319, H335</i>		
	Eflucimibe	A, B et un amorphe	250 g à 56€ – (>98%) F
	<i>Les études de toxicité n'ont pas encore été menées</i>		
	α-lactose	anhydre, un monohydrate et un amorphe	1 kg à 41€ – S
	<i>N'est pas une substance ni un mélange dangereux</i>		
		Carbamazépine	I, II, III, IV et un amorphe
		<i>H302, H317, H334</i>	
			1 g à 26,4€ – S
			5 g à 114€ – S-A
			1 g à 33€ – F
	Rifampicine	I, II et un amorphe	5 g 300€ – (>97%) S
	<i>H302, H315, H319, H335</i>		
	Mannitol	α, β, δ , un hémihydrate et un amorphe	100 g 27,7€ – (98%) S
	<i>N'est pas une substance dangereuse selon le SGH</i>		
	Progestérone	I, II, III, IV, V et un amorphe	25 g à 106,5€ – (>99%) S
	<i>H317, H351, H360</i>		
		Griséofulvine	I et un amorphe
		<i>H351</i>	
			5 g à 41,30€ – S
			5 g à 65,70€ – S
			250 g 28€ – F
	Félopidine	I et un amorphe	5 mg à 107€
	<i>H302</i>		
	Paracétamol	I, II et un amorphe	25 mg à 427€
	<i>H302, H315, H319, H335</i>		
	Sulfate de salbutamol	I, II et un amorphe	1 kg à 300€
	<i>H302</i>		
			1 kg à 90€
			250 mg à 400€ – (>98%)
			250 mg à 40€ – (analytique)

Fournisseurs – S : Sigma & Aldrich ; F : Fluka

SGH : Système Général Harmonisé de classification des produits chimiques

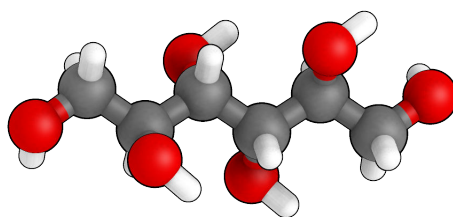


Fig. 2.1 : Structure chimique du D-mannitol en 3-D. Les sphères rouges et grises représentent l'oxygène et le carbone alors que les bâtons blancs représentent l'hydrogène.

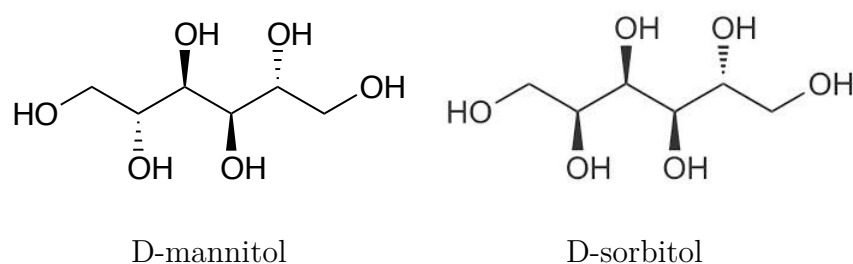


Fig. 2.2 : Représentation de Fischer du D-mannitol (à gauche) et de son isomère le D-sorbitol (à droite).

dans les formulations destinées aux diabétiques (Bauer, 2004).

De plus, le mannitol est l'un des excipients les plus courants dans les produits pharmaceutiques lyophilisés grâce à sa tendance à cristalliser à partir de solutions aqueuses froides et au point de fusion relativement élevé du mélange eutectique mannitol/glace (N. A. Williams et al., 1986 ; Yonemochi et al., 2006).

Comme nous le verrons par la suite, il existe plusieurs publications relatives au polymorphisme du mannitol, cependant elles sont incomplètes, assez confuses et même parfois contradictoires. Le D-mannitol peut exister sous 4 formes cristallines, 3 formes anhydres α , β et δ incluant une forme hydrate (hémihydrate) et une amorphe (Burger, 1979). La forme δ est liée aux formes α et β par une relation d'énantiotropie. Les formes α et β cristallisent dans un système orthorhombique et la forme δ est monoclinique. Le polymorphe β est le plus stable à température ambiante alors que le mannitol hydrate est connu pour être physiquement instable et se transforme en forme anhydre aux conditions ambiantes.

Une caractéristique spécifique de ce système polymorphe est la stabilité cinétique des formes métastables α et δ . A titre d'exemple, le polymorphe δ peut être «stable» pendant une période d'au moins 5 ans à température ambiante, s'il est conservé dans un milieu sec. De plus, soumis à diverses contraintes mécaniques telles qu'un broyage de faible impact ou le compactage, il n'y a pas de transformation vers la forme la plus stable à température ambiante (Burger et al., 2000). La stabilité des

formes polymorphes est particulièrement importante pour permettre leur stockage pendant le laps de temps nécessaire à leur étude physico-chimique. Les conditions de conservation des produits pharmaceutiques telles que l'humidité relative et la température, peuvent générer des changements des propriétés physico-chimiques du principe actif.

Divers protocoles de génération ont été reportés dans la littérature pour les trois formes polymorphes, l'hémihydrate et l'amorphe. Dans ce travail nous nous focaliserons sur les formes anhydres du D-mannitol, comme nous le verrons pour la suite. La forme β est la plus stable à température ambiante, elle est la plus utilisée dans les produits commerciaux. Elle peut être obtenue par cristallisation dans de l'eau par refroidissement et dans un mélange eau/éthanol par effet antisolvant et refroidissement. La forme α peut être générée en dissolvant par chauffage 100 g de produit dans 900 g d'éthanol à 70 %. Ensuite, la solution est refroidie lentement jusqu'à la température ambiante puis refroidie à 4 °C pendant 12 heures. Finalement, les cristaux précipités doivent être filtrés et séchés à 40 °C (D. Braun et al., 2010 ; Burger et al., 2000).

La cristallisation de la forme δ est réalisée en refroidissant rapidement, à 0 °C dans un bain de glace, une solution aqueuse chaude saturée. Dès que des cristaux apparaissent, la solution doit être filtrée rapidement, puis les cristaux sont lavés avec de l'acétone afin d'éliminer l'eau et enfin séchés à basse pression (~ 10 mbar) (Caron, 2006). En suivant les mêmes étapes de filtration et de séchage que précédemment, une deuxième méthode est la recristallisation d'une solution aqueuse diluée avec de l'acétone (Cornel et al., 2010). Une troisième méthode est la lyophilisation : 500 ml, 10 % m/v sont immergés dans de l'azote liquide, afin d'assurer l'état solide congelé du mannitol, et la sublimation de la glace est réalisée à une pression de 0,02 mbar. Finalement, le solide est chauffé à 105 °C pendant 2 heures pour éliminer l'humidité résiduelle (Burger et al., 2000 ; Nunes et al., 2004).

Différents auteurs ont détecté l'apparition de la forme hydrate du mannitol pendant le procédé de lyophilisation. En général, les différentes conditions expérimentales utilisées dans la littérature favorisent la formation de l'hydrate lors d'une vitesse de refroidissement lente et des températures relativement basses pendant le séchage (Fronczek et al., 2003 ; Nunes et al., 2004 ; Yu et al., 1999). Des expériences de synthèse ont été effectuées par Cao et al. dans le but de déterminer les différentes conditions opératoires qui favorisent la production de la forme hydrate du mannitol. Ces résultats suggèrent qu'à faible concentration, l'hydrate cristallise lors de l'étape de congélation et qu'un procédé de refroidissement lent et de séchage à basse température favorisent également la formation de l'hydrate (Cao et al., 2002).

On peut noter que les protocoles énoncés pour la cristallisation des trois polymorphes sont incomplets en terme de conditions opératoires. Ils sont donc difficilement répertoriés.

Le mannitol n'est pas un très bon candidat pour l'obtention d'amorphe, en effet, il cristallise très facilement par refroidissement. Cependant, il est possible de perturber

la génération de phases cristallines avec l'addition d'impuretés ou co-solutés. Divers facteurs dont la structure, l'état d'ionisation, les concentrations de co-solutés et la température modifient le mécanisme de génération du mannitol dans les solutions conduisant ainsi à l'amorphe. De nombreuses études à ce sujet sont disponibles dans la littérature. En résumé, l'addition de tréhalose, de lactose (K. Izutsu et al., 2007 ; Kim et al., 1998), de peptides, de protéines (Yu, 2001) ou de quelques sels comme le chlorure de sodium, des phosphates de sodium et des citrates peuvent générer l'amorphisation du mannitol (K.-I. Izutsu et al., 2004 ; Yoshinari, 2003). Cependant le solide amorphe final comporte des traces de ces additifs. Ces impuretés complexifient les phénomènes de surface et donc l'analyse des propriétés de surface, notamment par CGI.

2.3 La cristallisation des polymorphes du mannitol

Lors de la génération des formes polymorphes du mannitol, différents protocoles ont été testés, l'objectif étant d'avoir un produit physiquement et chimiquement pur.

2.3.1 Matériaux

Les poudres commerciales de D-mannitol et D-sorbitol ont été fournies par la société Roquette Pharma, France. Pour le mannitol, deux lots ont été utilisés le lot Pearlitol 160C, composé de 99 % de β mannitol et seulement 1 % de sorbitol et le lot Pearlitol 200SD, composé de 98,9 % d'un mélange de α et β mannitol (majoritairement α) et 1,1 % de sorbitol comme impureté. Le lot Neosorb P100T est composé de sorbitol, mais aucune information sur la composition polymorphique n'a été donnée.

Les solvants organiques acétone (pureté $\geq 99,5$ %, Fluka), méthanol (pureté $\geq 99,8$ %, Across Organics) et de l'eau pure (18 M Ω) ont été utilisés pour la cristallisation.

2.3.2 Étude de solubilité

Comme il a été souligné, les protocoles de cristallisation proposés dans la littérature sont peu précis. Dans le but de bien définir les proportions soluté-solvant en vue d'obtenir un polymorphe donné, une étude de solubilité a été réalisée grâce à la détermination de courbes de saturation. Les solvants étudiés seront alors : de l'eau et le mélange eau/acétone (rapport volumique 1 :1) pour la génération du β et du δ mannitol ; du méthanol pour la génération de la forme α .

Toutefois, les essais de solubilité nécessitent de disposer de poudres en quantité suffisante, or les protocoles de cristallisation ne permettent l'obtention que de faibles quantités de produit pur. De nombreuses expériences nous ont permis de montrer que pour obtenir 0,4 g d' α mannitol pur, physiquement et chimiquement, nous avons besoin de 2 g de poudre commerciale et de 750 ml de méthanol. En terme de temps, un deuxième protocole de re-cristallisation étant nécessaire pour enlever le sorbitol, il faut compter au moins deux semaines pour l'obtention de chaque polymorphe du

Solvant	Température $\pm 0,5$ [°C]				
Eau	5	10	15	20	25
Eau + Acétone	5	10	15	20	25
Méthanol	20	50	55	60	65

Tab. 2.2 : Nature du solvant et des mélanges et températures utilisés pour l'étude de solubilité du D-mannitol.

D-mannitol. Pour tous ces motifs, la solubilité du D-mannitol a été déterminée à partir de la poudre commerciale Pearlitol 160C.

2.3.2.1 Méthode expérimentale

Dans le cadre d'une étude de solubilité, les solutions doivent être préparées avec un excès de solide (suspension). Les ballons contenant la suspension mannitol/eau sont placés dans un bac thermostaté équipé d'un groupe froid et d'une résistance chauffante (figure 2.3). Le protocole opératoire pour suivre la dissolution du mannitol dans différents solvants à différentes températures est donné dans le tableau 2.2. Des prélèvements de la solution surnageante sont réalisés toutes les trois heures pendant trois jours afin de suivre la dissolution du mannitol.

- I. Préparation des suspensions dans des ballons de 100 mL surmontés par une colonne de Vigreux pour éviter la concentration par évaporation de solvant
- II. Agitation vigoureuse de la solution
- III. Prélèvements toutes les 3 heures pendant 3 jours
 - Prélever 1 mL de la solution surnageante
 - Filtrer l'échantillon prélevé avec une membrane de polypropylène avec un seuil de rétention de $0,2 \mu\text{m}$
 - Quantification du mannitol et du sorbitol contenus dans le filtrat.

2.3.2.2 Quantification et pureté chimique

Une colonne de type HPLC Hi-Plex Ca USP L19 a été utilisée pour le dosage du mannitol et du sorbitol. En raison de la grande sensibilité de cette colonne aux solvants organiques, les valeurs de solubilité ont été déterminées de deux façons différentes : la technique HPLC a été utilisée uniquement lorsque le solvant est de l'eau pure. Lorsque le solvant est un mélange eau/acétone ou du méthanol, la technique mise en œuvre consiste à évaporer le solvant et à peser l'extrait sec. Le séchage a été fait sous vide à 200 mbar à 40 °C pendant au moins deux jours (méthode de l'extrait sec). Pour chaque température, deux flacons ont été préparés et deux prélèvements par flacon ont été réalisés toutes les 3 heures pendant 3 jours. L'équilibre cinétique

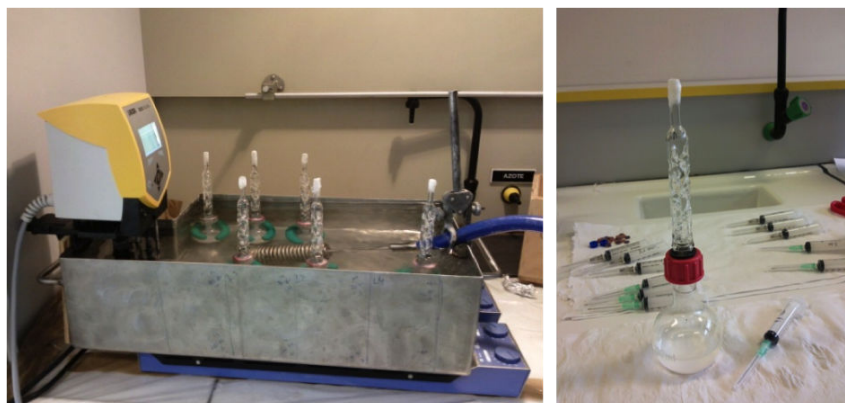


Fig. 2.3 : Montage expérimental pour les études de solubilité : à gauche le bac de solubilité, à droite le ballon de solubilité.

Colonne	Hi-Plex Ca USP L19 dimensions : 250x4 mm ; granulométrie : 8 μ m
Phase mobile	Eau débit : 0,3 mL/min ; pression : 13 bar ; température : 45 °C
Détecteur	Réfractomètre température cellule : 30 °C

Tab. 2.3 : Conditions d'analyse avec la colonne Hi-Plex Ca USP L19 pour le dosage du mannitol et du sorbitol.

étant obtenu rapidement (avant 3 heures), la solubilité à une température donnée est calculée à partir de la moyenne de toutes les valeurs obtenues à différents temps (au moins 12 valeurs). Les conditions d'analyse par HPLC, permettant une bonne séparation du mannitol et du sorbitol, sont présentées dans le tableau 2.3. Le temps de rétention du mannitol (9,1 min) est plus court que celui de son isomère (11,4 min). Pour la quantification par HPLC, une dilution du filtrat a été nécessaire pour bien séparer les deux composants. Celle-ci doit être réalisée avec une grande précision à cause des faibles quantités de sorbitol présentes dans les échantillons ($\leq 1\%$). L'erreur expérimentale associée aux mesures par HPLC est de moins de 1 %.

L'HPLC a aussi été utilisée pour quantifier le sorbitol présent lors des protocoles de cristallisation et estimer la pureté chimique des échantillons. Une concentration optimale en terme de détection de 5 mg/g solution a été constatée. Il faudra remarquer que la colonne Hi-Plex Ca USP L19 est très sensible aux débit, pression, solvant et température d'analyse. De plus, le détecteur à indice de réfraction s'est révélé être très sensible à la température du laboratoire.

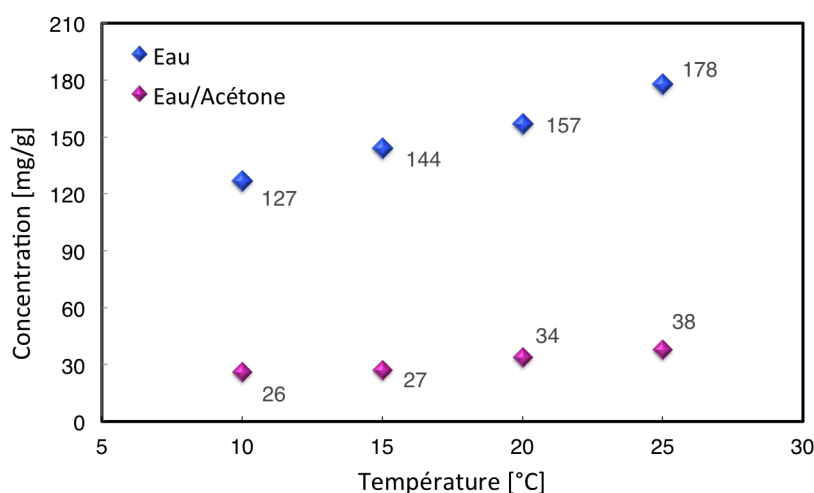


Fig. 2.4 : Courbe de solubilité du β mannitol (lot Pearlitol 160C) dans de l'eau et dans le mélange eau/acétone (55,7/44,3 m/m). Les erreurs associées à chaque mesure ne sont pas visibles puisqu'elles représentent moins de 1 % de la valeur.

2.3.2.3 Résultats

La solubilité du β mannitol dans l'eau pure et dans un mélange eau/acétone (55,7/44,3 m/m) en fonction de la température est présentée dans la figure 2.4. Cette solubilité augmente quand la température augmente. La solubilité du β mannitol dans du méthanol est présentée dans la figure 2.5. Il est à noter que la méthode de quantification par extrait sec est moins précise que la méthode HPLC, car elle ne permet pas de quantifier l'influence du sorbitol, présent dans la poudre commerciale, sur la solubilité du mannitol.

Les courbes de saturation du mannitol dans le mélange eau/acétone et dans du méthanol ne sont pas connues dans la littérature, les travaux proposés ici permettent d'avoir donc, pour la première fois, une idée de la saturation du solide dans ces milieux.

Dans les études de solubilité du β mannitol pour lesquelles le Pearlitol 160C a été utilisé, nous avons supposé que le sorbitol n'influçait pas la saturation.

2.3.3 Protocoles de cristallisation

Comme nous le verrons par la suite, une étude de solubilité permet de mieux comprendre les procédés de cristallisation de chaque polymorphe par la détermination des courbes de saturation. En effet, la génération des différents polymorphes du mannitol est influencée par le milieu de cristallisation, et notamment par la température de cristallisation. De plus, l'obtention d'un mannitol pur chimiquement nécessite au moins une recristallisation.

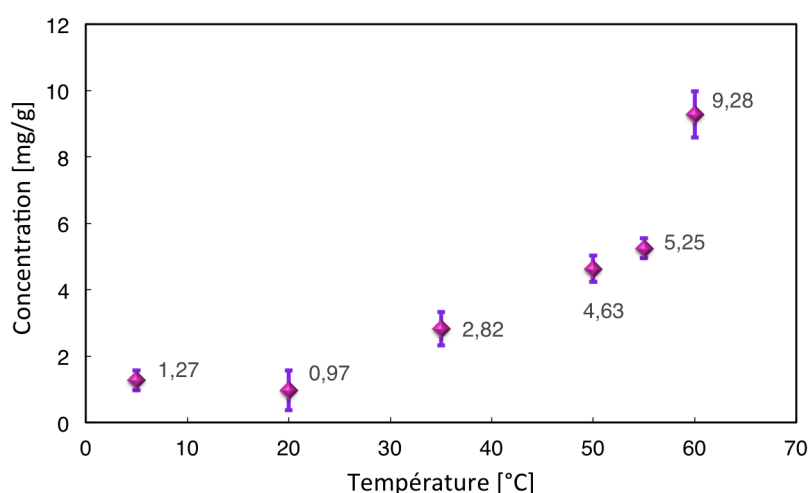


Fig. 2.5 : Courbe de solubilité du Pearlitol 160C dans du méthanol.

2.3.3.1 Cristallisation par effet antisolvant : l'acétone

De tous les protocoles étudiés, la plupart d'entre eux n'était pas reproductible et pour éliminer le sorbitol présent dans la poudre de départ il fallait faire au moins quatre recrystallisations. Finalement, nous avons choisi de travailler avec le protocole décrit par Burger et al. (2000). Les formes δ et β peuvent être obtenues via une cristallisation par effet antisolvant. Un des facteurs déterminant pour l'orientation vers la forme cristalline β ou δ semble être la température. En effet, ces deux formes sont énantiotropes.

Le protocole de cristallisation par effet antisolvant est défini tel que :

- I. Dissolution de 9 g de Pearlitol 160C dans 50 ml d'eau à température ambiante sous agitation pendant au moins 2 heures,
- II. Filtration de la suspension sur büchner équipé d'une membrane de polypropylène avec un seuil de rétention de $0,2\ \mu\text{m}$,
- III. Ajout de 50 ml d'acétone au filtrat en agitant vigoureusement,
- IV. Filtration des cristaux formés sur büchner équipé d'une membrane en polypropylène avec un seuil de rétention de $0,2\ \mu\text{m}$ et lavage à l'acétone des cristaux,
- V. Séchage des cristaux à l'étuve sous vide, sous 200 mbar environ, à $30\ ^\circ\text{C}$ pendant au moins 2 jours,
- VI. Stockage sous vide à température ambiante à une humidité relative de 6 %.

Pour obtenir du δ mannitol les auteurs proposent de travailler à température ambiante et de filtrer la solution 3 min après l'ajout d'acétone. Des temps de mélange plus élevés favorisent la formation de la forme stable β mannitol.

Au départ, une concentration de 154 mg/g solution (9 g de mannitol dans 49,5 g d'eau) est diluée à température ambiante. L'ajout d'acétone (39,4 g) diminue la

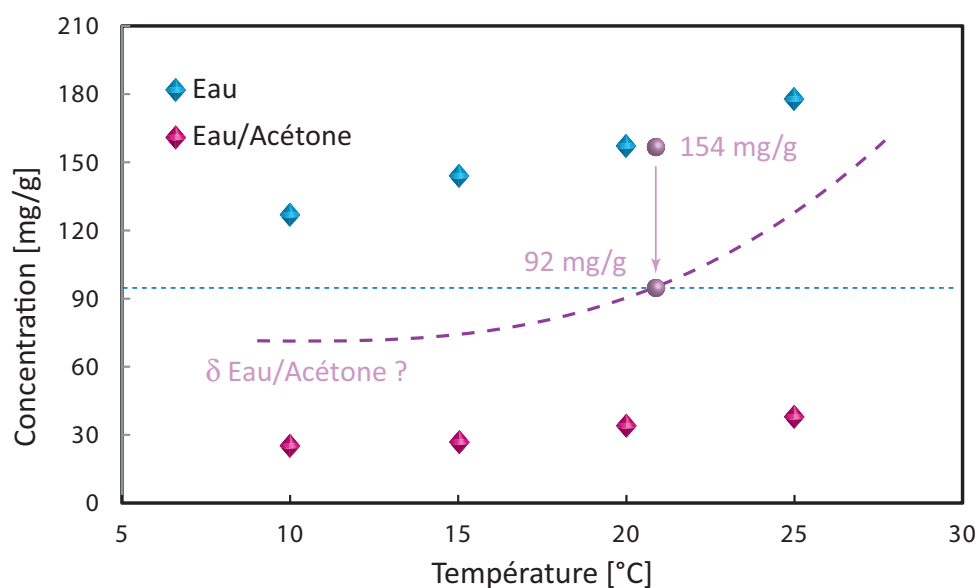


Fig. 2.6 : Courbes de saturation du β mannitol (lot Pearlitol 160C composée de 1 % de sorbitol) dans l'eau et dans le mélange eau/acétone pour la compréhension du protocole de cristallisation du β et du δ mannitol.

proportion du soluté dans la solution à 92 mg/g solution. Dans ce nouveau milieu, mélange eau-acétone, le mannitol se retrouve dans un état de sursaturation très élevé par rapport à la forme β (figure 2.6). Lors de l'ajout d'acétone la solution cristallise très rapidement. Des analyses, par rayons X ont montré que la formation du δ mannitol est favorisée.

La problématique de ce procédé de cristallisation réside dans le fait que les paramètres de contrôle ne sont pas très clairs et les deux polymorphes peuvent être obtenus à la fois. Les deux facteurs qui semblent régir la transformation sont le temps de mélange et la température. D'après les expériences, nous avons observé qu'en travaillant à 25 °C, nous obtenons exclusivement la forme β , et aux faibles températures vers 10 °C, la formation de deux polymorphes est favorisée. La courbe de saturation du δ mannitol dans le mélange eau-acétone (ligne rose en pointillé sur la figure 2.6) se situe au-dessus de la courbe du β mannitol car la forme δ est moins stable que la forme β . En effet, la forme stable est moins soluble que les formes métastables. Des études menées par Cornel et al. (2010) sur les polymorphes du mannitol ont mis en évidence que la forme δ est la plus soluble dans l'eau (240 mg/g solution à 25 °C).

2.3.3.2 *Ensemencement et refroidissement rapide d'une solution dans du méthanol*

Cette méthode a été proposée par Benoit Robert de la société SANOFI AVENTIS. La courbe de saturation obtenue dans le méthanol permet de comprendre le protocole de cristallisation et de mieux définir les proportions nécessaires (figure 2.7). Toutefois le

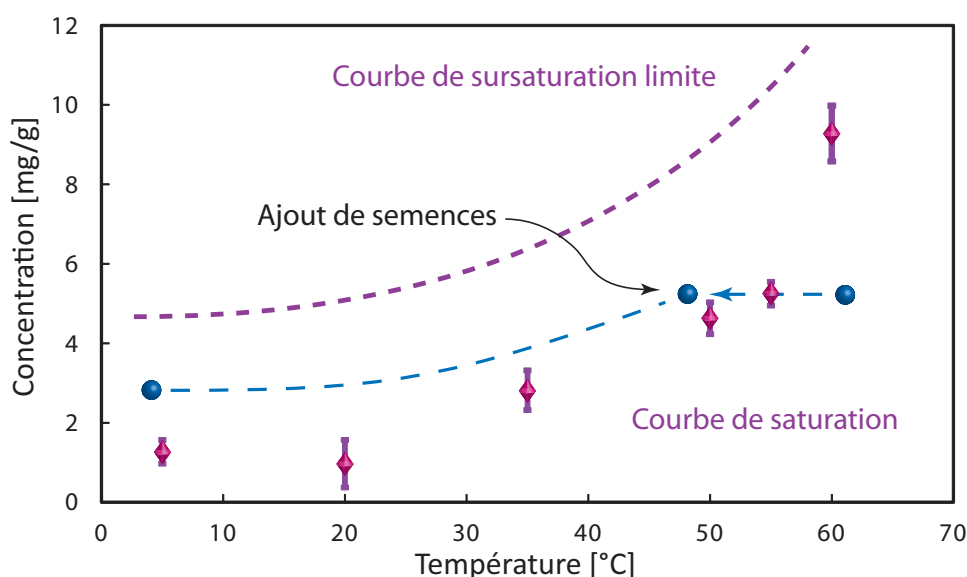


Fig. 2.7 : Courbe de saturation du β mannitol (lot Pearlitol 160C composée de 1 % de sorbitol) dans du méthanol, pour la compréhension du protocole de cristallisation du α mannitol.

protocole a été adapté pour l'obtention d'une poudre pure physiquement. En partant d'une solution sous saturée de D-mannitol dans du méthanol pur à 60 °C (5 mg.g^{-1}), on procède à un refroidissement rapide en ensemençant avec des cristaux purs. Lors de l'ajout de semences, la cristallisation est orientée vers la forme présente et une croissance des cristaux de la semence et/ou une nucléation secondaire (apparition des petits cristaux).

Le protocole de cristallisation par ensemencement et refroidissement rapide d'une solution dans du méthanol est défini tel que :

- I. Dissolution de mannitol dans du méthanol à 60 °C dans un ballon avec reflux et sous agitation pendant au moins 3 heures (2 g dans 250 ml de *MeOH*),
- II. Refroidissement rapide + Ensemencement, sous agitation pendant 30 min. La fiole doit être placée préalablement dans un bain de glace-éthanol de façon à éviter la cristallisation du solide sur les bords lors de l'ajout de la solution. Les semences (entre 2 et 7 mg) doivent être introduites juste avant la solution ou au même temps pour éviter la formation des autres formes polymorphes,
- III. Filtration des cristaux formés sur büchner équipé d'une membrane de $0,2 \mu\text{m}$ et lavage avec du méthanol,
- IV. Séchage à l'étuve sous vide, sous 200 mbar environ, à 30 °C, pendant au moins 2 jours,
- V. Stockage sous vide à température ambiante, humidité relative de 6 %.

Ces opérations ont été répétées trois fois en vue d'obtenir du α mannitol pur, le sorbitol restant en solution à chaque nouvelle cristallisation.

Les premières semences de α mannitol pur ont été générées par DSC selon le protocole suivant :

1^{er} cycle

Chauffage de D-mannitol avec une rampe de 20 °C.min⁻¹ jusqu'à 200 °C,

Refroidissement avec une rampe de 5 °C.min⁻¹ jusqu'à 20 °C,

2^{ème} cycle

Chauffage avec une rampe de 20 °C.min⁻¹ jusqu'à 160 °C,

Refroidissement avec une rampe de 5 °C.min⁻¹ jusqu'à 20 °C.

Les semences suivantes étaient issues des cristallisations en solution successives.

La vitesse de refroidissement a une influence sur le taux de récupération de la poudre. Il est donc très important de bien refroidir l'environnement du flacon contenant la solution (étape III) et maintenir la température du bain du refroidissement vers -4 °C.

2.4 Caractérisation physique

Les polymorphes diffèrent par leur structure cristalline, ce qui peut se traduire par une variation de leurs propriétés physico-chimiques. En général, la stratégie menée dans le cadre d'une étude polymorphique a deux étapes. La première, présentée dans la partie précédente, consiste en l'étude de la cristallisation, afin de synthétiser les différentes formes solides et la seconde en la caractérisation, afin de mieux comprendre les relations entre les différentes phases cristallines du système (approche universelle).

Les différents types de polymorphisme impliquent l'utilisation de stratégies et techniques de caractérisation différentes suivant le cas étudié. Parmi les principales méthodes de caractérisation qui se retrouvent dans la littérature, seules celles utilisées lors de cette thèse seront présentées par la suite.

2.4.1 Méthodes spectroscopiques : étude des arrangements

Les méthodes spectroscopiques reposent sur l'étude des interactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique. L'onde électromagnétique transfère une énergie au solide, proportionnelle à sa fréquence d'onde, générant ainsi une transition d'un état fondamental à un état excité. La spectroscopie permet d'analyser ainsi les radiations émises, absorbées ou diffusées par les molécules.

2.4.1.1 La Diffraction des rayons X sur poudre - DRX : étude de l'arrangement cristallin

Les méthodes de diffraction consistent à faire interagir un rayonnement X avec la matière, puis à mesurer les phénomènes d'interférence. L'absorption par une molécule induit des transitions des électrons des couches internes. Une analyse DRX permet de déterminer la maille élémentaire cristalline à partir de l'exploitation des raies du diffractogramme. La position de ces raies donne des informations sur la position des atomes à l'intérieur de la maille, permettant ainsi l'identification et la caractérisation des différentes formes polymorphes d'un composé, mais aussi des défauts et déformations moyens des cristallites qui constituent les grains de poudre.

Le diffractomètre utilisé est un PANalytical X'Pert Pro MPD avec un montage expérimental de type Bragg-Brentano. Les diffractogrammes sont obtenus en exposant les échantillons à une radiation Cu-K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Le générateur est fixé à 45 kV et à un courant de 40 mA. Avec un détecteur X'Celerator les données sont collectées, à température ambiante, dans une gamme angulaire comprise entre $8-50^\circ(2\theta)$ avec un pas de $0,03^\circ(2\theta)$ et un temps par pas de 39,9 s. On obtient des diagrammes de diffraction de qualité avec un temps de pose relativement court (20 min). L'analyse des données est faite avec le logiciel X'Pert Data Collector et l'identification des phases est faite avec le logiciel PANalytical High Score Plus et les bases des données "ICDD Powder Diffraction File 2" et "Crystallography Open Database".

2.4.1.2 La spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier - IRTF : étude de l'arrangement moléculaire

Les radiations IR se situent dans le domaine du spectre électromagnétique compris entre le visible et les micro-ondes ($1 \text{ à } 1000 \text{ }\mu\text{m}$), le domaine du moyen IR ($2,5 \text{ à } 25 \text{ }\mu\text{m}$) étant classiquement exploré pour l'analyse de molécules organiques. Le rayonnement IR n'est pas très énergétique, en effet, il n'est pas suffisant pour détruire une molécule, ou pour exciter les électrons. En revanche, il est susceptible de modifier l'état vibratoire ou rotatoire de la molécule.

Les spectres IR sont enregistrés à température ambiante sur un spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) Nicolet Thermo Scientific 5700 muni d'un module de Réflexion Totale Atténuée (ATR), donc aucune préparation de l'échantillon n'est nécessaire. Les spectres sont enregistrés dans le domaine moyen infrarouge de $3600 \text{ à } 610 \text{ cm}^{-1}$ avec une résolution de 4 cm^{-1} . Chaque spectre est le résultat de l'accumulation de 32 scans.

2.4.1.3 La spectroscopie Confocal Raman : étude de l'arrangement moléculaire

La spectroscopie Raman mesure la diffusion non élastique d'une radiation par un milieu. Elle fournit des informations sur la structure, la composition chimique et

l'état de contrainte du solide, entre autres. L'effet Raman est un phénomène de diffusion lié à la variation de la polarisation de la molécule au cours de transitions vibrationnelles. Le phénomène résulte du même type de transitions vibrationnelles et rotationnelles étudiées par spectroscopie IR.

Les analyses ont été réalisées avec un dispositif Alpha 300A de WITec, couplant microscopie à force atomique et microscopie confocale Raman. La précision de la table de balayage est de 1,5 nm dans la direction XY et de 0,3 nm dans la direction Z. La source d'excitation est un laser à double fréquence NdYAG ($\lambda = 532$ nm) et un grossissement de 50x est utilisé pour la capture des images. Les données ont été acquises en utilisant le logiciel WITec Project, qui possède une résolution de 16 bits et une vitesse d'échantillonnage de 250 Hz.

2.4.1.4 Résultats et discussions

Les diffractogrammes des polymorphes purs du mannitol sont présentés dans la figure 2.8, alors que les diffractogrammes des poudres commerciales sont illustrés sur la figure 2.9. Les pics caractéristiques de chaque forme sont : pour la forme β mannitol 14,7°, 18,8°, 23,5° et 29,5°, pour la forme α mannitol 13,7°, 17,3°, 19,9° et 21,4°, finalement pour la forme δ mannitol 9,7°, 20,3°, 22,1° et 24,7°. Ces résultats sont en excellent accord avec ceux publiés par Burger et al. (2000). Aucune différence entre la poudre commerciale Pearlitol 160C et la forme β pure n'a été constatée, les différences d'intensité seront discutées par la suite.

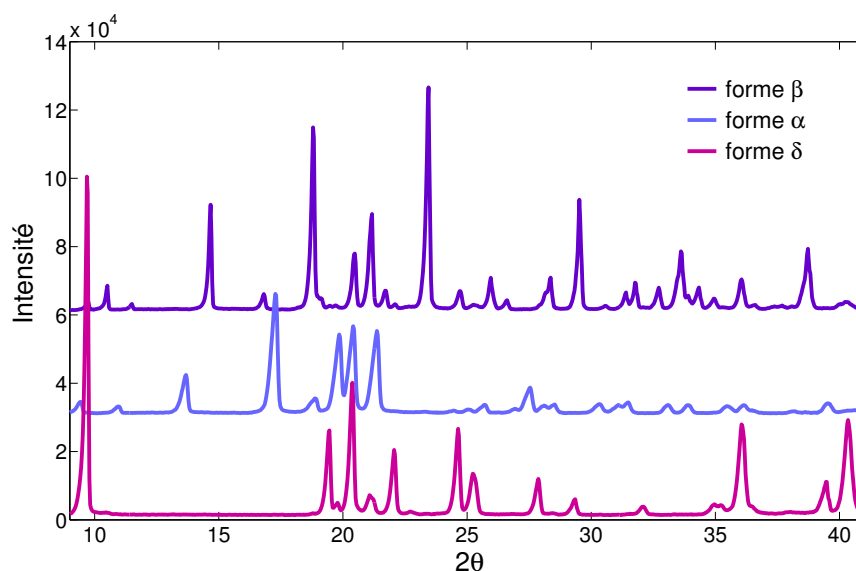


Fig. 2.8 : Diffractogrammes de rayons X des différentes formes cristallines pures du mannitol.

Les spectres IR obtenus mettent en évidence des différences d'environnement moléculaire entre les polymorphes du D-mannitol. La région entre 1500 et 610 cm^{-1} ,

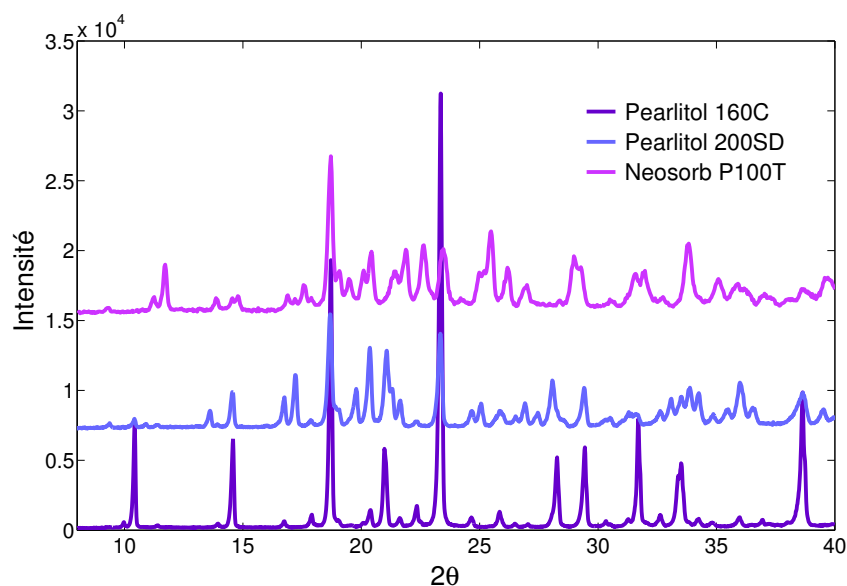


Fig. 2.9 : Diffractogrammes de rayons X des poudres commerciales du mannitol et sorbitol.

illustrée sur la figure 2.10 en est un bon exemple. Dans la région de "l'empreinte digitale" du composé, on peut citer pour la forme β mannitol, les bandes d'absorption à 864 et 929 cm^{-1} , pour la forme α mannitol 630, 723 et 952 cm^{-1} et pour la forme δ mannitol 624, 891, 932 et 968 cm^{-1} . Des différences dans la région de déformations des liaisons C-H entre 1200 et 1400 cm^{-1} peuvent aussi être constatées. Les bandes d'adsorption de 3500 à 3200 cm^{-1} , région correspondant aux vibrations d'élongation des groupements OH, présentent aussi des différences importantes entre les 3 formes. À titre d'exemple, pour la forme β mannitol, elles se situent à 3284 et 3394 cm^{-1} , pour la forme α mannitol 3282 et 3385 cm^{-1} et pour la forme δ mannitol 3257 cm^{-1} . Ces résultats sont en accord avec ceux publiés dans la littérature (Burger et al., 2000).

Les spectres Raman des formes polymorphes du mannitol sont présentés dans la figure 2.11, et ils sont en excellent accord avec ceux publiés dans la littérature (Burger et al., 2000 ; Hao et al., 2010) Les différences entre les formes sont évidentes. À titre d'exemple : pour la forme β mannitol nous pouvons citer les pics caractéristiques 292, 651, 1119, 1134 et 1238 cm^{-1} , pour la forme α mannitol 655, 1130, 1263, 1363 et 1896 cm^{-1} et pour la forme δ mannitol 292, 651, 1119, 1134 et 1238 cm^{-1} .

La spectroscopie confocale Raman semble être une technique de caractérisation sensible, et elle a été utilisée pour l'étude des mélanges des polymorphes. Néanmoins, aucune des analyses spectroscopiques réalisées n'a permis de détecter ni de quantifier la présence du sorbitol dans la poudre commerciale Pearlitol 160C. En effet les spectres de la poudre commerciale contenant 1 % du sorbitol et de la forme β pure ne présentent pas de différences (figure 2.12). Deux explications plausibles sont d'une part que le mannitol et son isomère, le sorbitol, ne se distinguent que par la stéréochimie d'un groupe hydroxyle (comportements intramoléculaires similaires) et

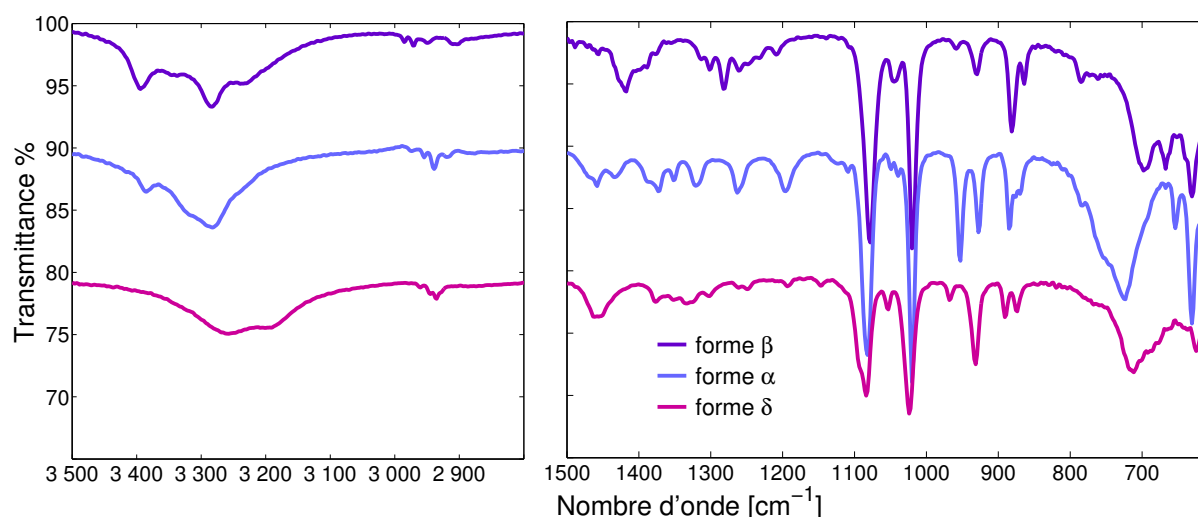


Fig. 2.10 : Spectres infrarouge des différentes formes cristallines pures du mannitol.

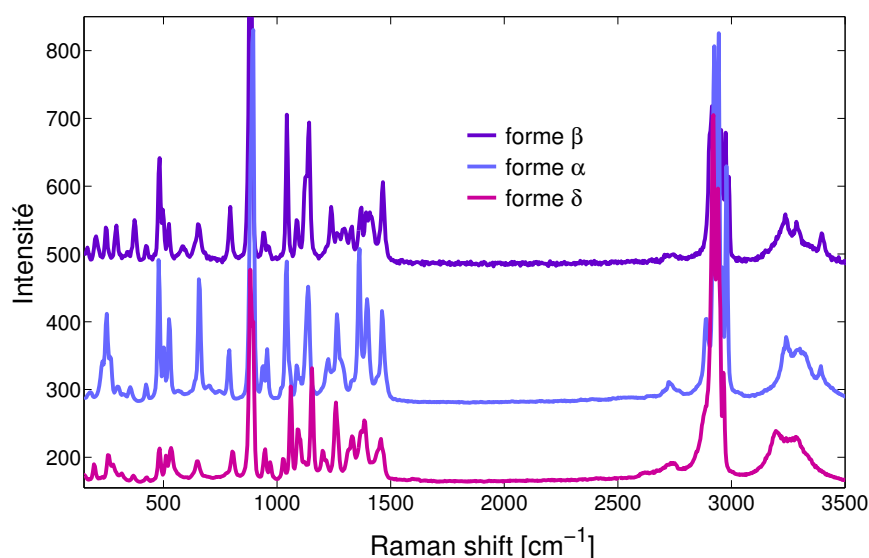


Fig. 2.11 : Spectres Raman des différentes formes cristallines du mannitol.

d'autre part la faible quantité d'échantillon utilisée lors de l'analyse (quelques μg).

Bien que les spectroscopies Raman et IR soient sensibles aux mêmes modes de vibration, les bandes Raman (figure 2.11) sont plus fines que celles obtenues par spectroscopie IR (Figure 2.10) donc la spectroscopie Raman offre une meilleure définition spectrale. Il faut remarquer que les tailles d'échantillon diffèrent entre l'IR (quelques mg) et le Raman (quelques μg) et les spectres IR représentent une analyse moyenne alors que le Raman permet des analyses locales permettant un balayage de la poudre d'étude.

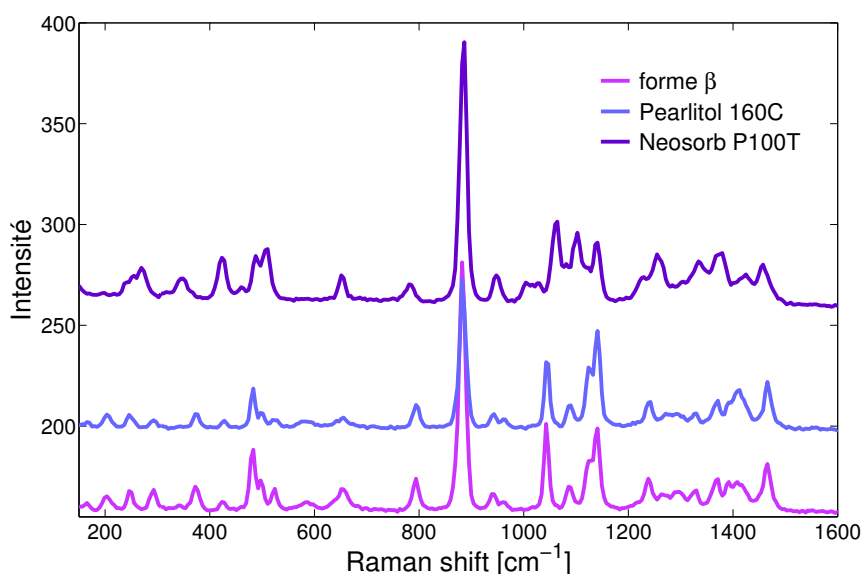


Fig. 2.12 : Comparaison des spectres Raman en vue de rechercher la présence du sorbitol dans le lot commercial Pearlitol 160C.

En général les spectres obtenus (DRX, IR, Raman) sont en accord avec les données trouvées dans la littérature, même si dans cette dernière aucune information sur la pureté chimique n'a été donnée. Malgré les nombreux avantages présentés par ces techniques spectrales : obtention d'information permettant de discriminer les polymorphes du mannitol, aucune préparation d'échantillon, techniques non destructives, nécessitant peu de matière, elles ne sont pas suffisamment sensibles pour permettre la détection du sorbitol. En effet, aucune différence significative entre la poudre commerciale (1 % de sorbitol) et la forme β pure n'a été détectée. Il faut remarquer que la détection de petites quantités est complexe et peut dépendre de la localisation du sorbitol dans la poudre, à la surface et/ou dans le volume.

2.4.2 Méthodes thermiques : étude de transitions

Ce type d'analyses comprend une famille de techniques permettant de mesurer des propriétés physiques en fonction de la température et du temps, telles que : perte de masse, propriétés dimensionnelles, flux de chaleur, conductivité thermique, entre autres.

2.4.2.1 La thermogravimétrie - ATG

L'ATG mesure la perte de masse associée à la disparition d'un composé volatile (solvants par exemple) ainsi que le changement de masse attribué aux transitions en fonction de la température et du temps dans une atmosphère contrôlée. Les analyses thermogravimétriques ont été faites avec une ATG-DSC 111 de Setaram. Les échantillons de masse 5-20 mg, sont disposés sur un creuset en aluminium

maintenu sous balayage d'azote sec. Les analyses sont réalisées dans une gamme de températures allant de 25 à 250 °C pour une vitesse de chauffe de 5 °C.min⁻¹.

2.4.2.2 La Calorimétrie Différentielle à Balayage - DSC

La DSC mesure la réponse de l'échantillon à une évolution de la température sous atmosphère contrôlée. Cette technique est basée sur une méthode différentielle de mesures qui permettent de mesurer des températures de transition, pour déterminer les relations entre les formes polymorphes (énantiotropie-monotropie), mais qui permettent aussi la connaissance des températures de fusion, phénomènes pouvant être observés comme un événement exothermique/endermique dans le diagramme DSC.

Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un appareil DSC Q200 de TA instruments. Les échantillons, de masse 3-5 mg, ont été placés dans des creusets hermétiques en aluminium avec un balayage d'azote sec à 50 mL.min⁻¹. Les profils thermiques sont enregistrés sur une gamme de température allant de 20 à 200 °C pour une vitesse de chauffe de 5 °C.min⁻¹. Des cycles de chauffage-refroidissement ont été mis en œuvre pour vérifier la réversibilité des événements thermiques. La détermination des températures de fusion a été faite en utilisant une ligne de base sigmoïde et un écart type de moins de 5 % a été constaté. Pour les valeurs d'enthalpie de fusion, un écart type de moins de 0,5 % a été obtenu (moyenne de 6 mesures). L'écart entre ces deux écarts types est attribué à la quantité du produit analysée, en effet l'enthalpie de fusion (aire du pic) dépend directement de la quantité de solide.

2.4.2.3 Résultats et discussion

L'ATG a été utilisée pour s'assurer qu'il n'existe pas de composés volatiles dans les échantillons. Les analyses par DSC ont permis de différencier la poudre commerciale Pearlitol 160C de la forme β pure. En effet, la présence du sorbitol dans la poudre commerciale diminue, à la fois, la température de fusion et l'enthalpie de fusion du β mannitol. Le premier endotherme trouvé lors de l'analyse de la poudre commerciale, vers 81.4 °C, est compatible avec le point de fusion du α sorbitol (Nezzal et al., 2009) (figure 2.13). L'événement endothermique/exothermique observé dans le thermogramme de la forme δ est attribué à une transformation de cette forme cristalline vers une phase plus stable, β (figure 2.14).

Le tableau 2.4 présente un résumé des résultats obtenus par DSC. La faible différence entre les points de fusion du β et α mannitol indiquent de faibles différences énergétiques entre ces composés.

Les résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature, même si sur la forme δ , plus de différences ont été constatées entre les auteurs (Bruni et al., 2009; Burger et al., 2000; Hao et al., 2010; Tang et al., 2009). Ces différences sont attribuées à la pureté physique et/ou chimique des échantillons étudiés dans la littérature. En effet, les impuretés sont un des principaux facteurs influençant les cinétiques des transitions de phase, la présence d'impuretés ayant tendance à modifier la forme

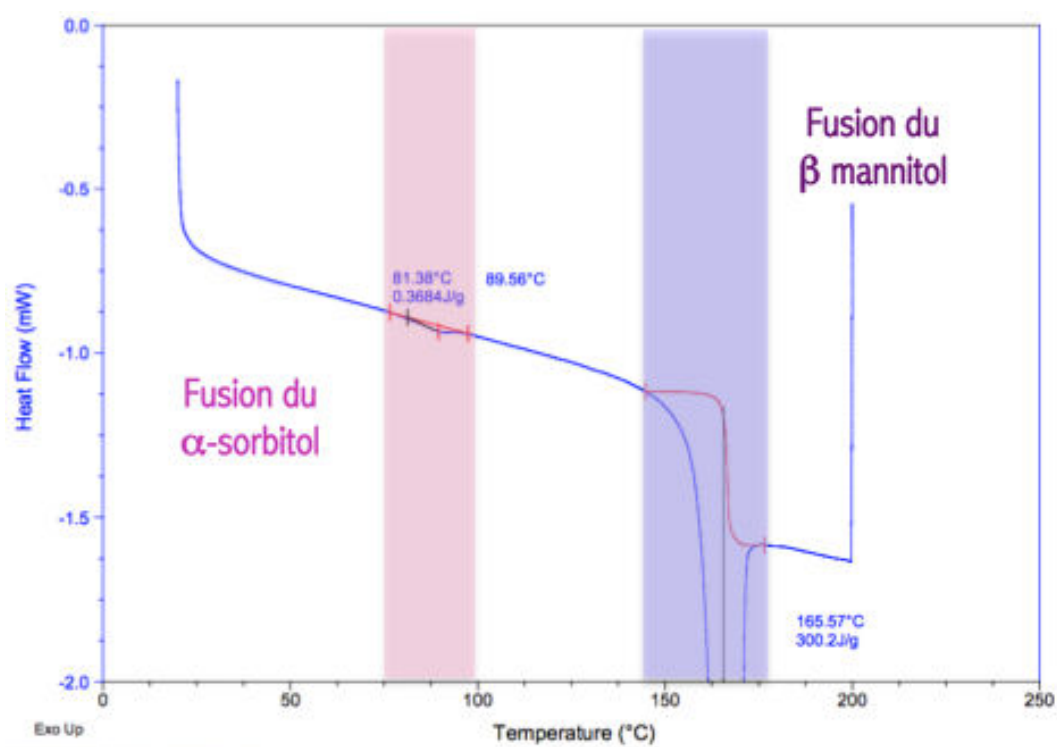


Fig. 2.13 : Thermogramme de la forme commerciale Pearlitol 160C.

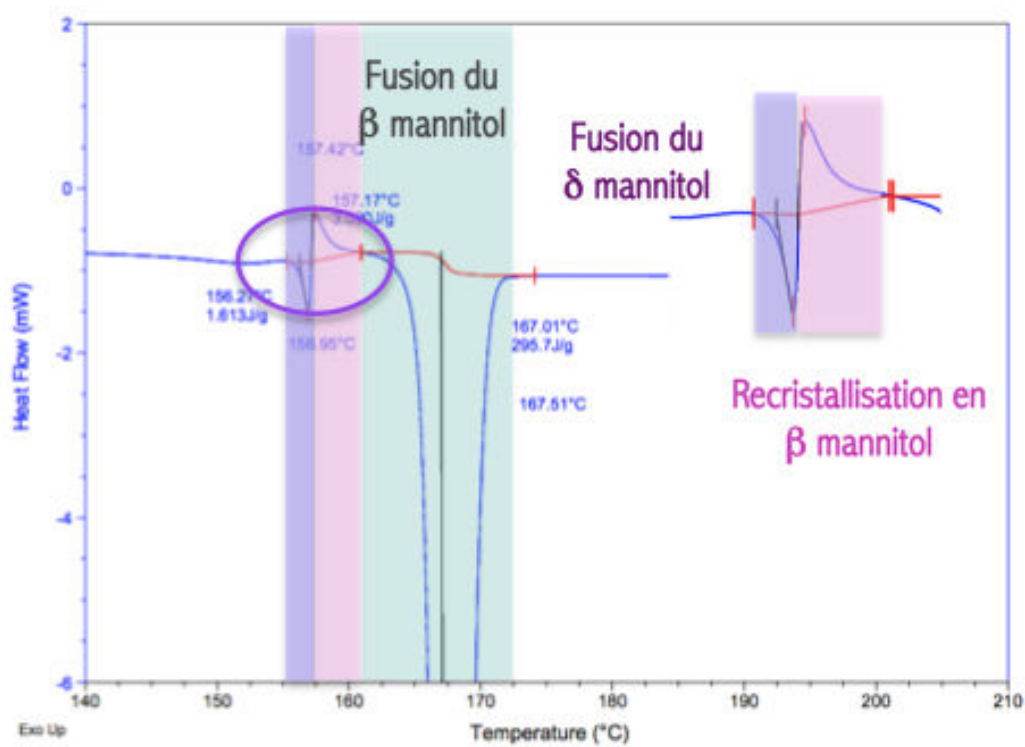


Fig. 2.14 : Thermogramme de la forme pure δ mannitol.

	Pearlitol 160C	Pearlitol 200SD	Neosorb P100T	β	α	δ
Enthalpie de fusion [J.g ⁻¹]	300,2 0,4	292,1 0,2	179,7	304,5	294,4	1,6/-3,1 fusion-recristallisation
Température de fusion [°C] (onset)	165,6 81,4	96,8 68,6	165,1	166,7	165,3	156,3/157,2 fusion-recristallisation

Tab. 2.4 : Résumé des résultats obtenus par DSC, enregistrés pendant le premier cycle de chauffe avec une rampe de température de 5 °C.min⁻¹.

des pics et à diminuer la température de fusion du cristal. La faible différence entre les points de fusion du β et α mannitol indiquent de faibles différences énergétiques entre ces composés.

Les événements observés dans le thermogramme de la forme δ mannitol sont liés à une transformation de cette forme cristalline vers une phase plus stable, β (figure 2.14). La recristallisation du δ en β mannitol ne peut pas être dissociée de la fusion du δ mannitol par DSC. L'enthalpie totale des trois événements successifs, fusion du δ , recristallisation vers β et fusion du β mannitol est de 288,9 J.g⁻¹. Quant à la température de fusion du δ mannitol, il s'agit de la température onset déterminée sur le premier pic de fusion à 156,3 °C.

2.4.3 Analyses de taille et morphologie : étude de faciès

2.4.3.1 La Microscopie Électronique à Balayage - MEB

Elle permet d'étudier le faciès des cristaux et la taille des particules. L'échantillon est observé sur l'appareil ESEM XL 30 équipé avec un canon à émission de champ FEG de chez Philips. Les échantillons sont préalablement métallisés avec du platine pendant 4 min, avec un pulvérisateur cathodique SC7640. Les poudres ont été analysées à une tension classique d'observation entre 15 et 20 kV.

2.4.3.2 Analyse d'image avec un banc optique

Les analyses de taille de particules ont été réalisées par analyse d'image avec un banc optique PharmaVision System PVS830 de Malvern Instruments. Pour bien séparer les particules, une pression de 6 bars a été fixée (SPD 1300). Le nombre de particules à analyser a été fixé à 70000. L'objectif utilisé "zoom 3", permet d'analyser une plage granulométrique entre 310 et 7,5 μm , avec une résolution de 7 μm .

2.4.3.3 Résultats et discussion

Les morphologies (ou faciès) de chaque forme polymorphe générée et des poudres commerciales sont différentes (figures 2.16 et 2.15). Des différences importantes peuvent également être trouvées dans la littérature, attribuées aux différences entre les procédures de recristallisation (Bruni et al., 2009; Ho, Naderi et al., 2012). Comme attendu, les formes β et δ se ressemblent puisqu'elles sont générées par la même méthode, avec des bâtonnets plus fins pour la forme δ . Ces différences de taille peuvent être liées à la durée de la croissance cristalline : 3 min pour la forme δ et plus de 10 min pour la forme β . La forme α est la plus fine, en forme d'aiguilles avec des diamètres volumiques équivalents $D[v : 0,5]$ de 25 μm et $D[v : 0,9]$ de 42 μm (figure 2.16.b). La forme commerciale Pearlitol 160C est composée de bâtonnets irréguliers avec un $D[v : 0,5]$ de 64 μm et $D[v : 0,9]$ de 250 μm (figure 2.15.a). La forme pure β est composée de bâtonnets mieux définis plus fins avec des surfaces plus lisses et un $D[v : 0,5]$ de 27 μm et $D[v : 0,9]$ de 82 μm (figure 2.16.a). Dans les deux derniers cas, il semble que des particules plus petites viennent s'empiler sur la surface de particules de plus grande taille.

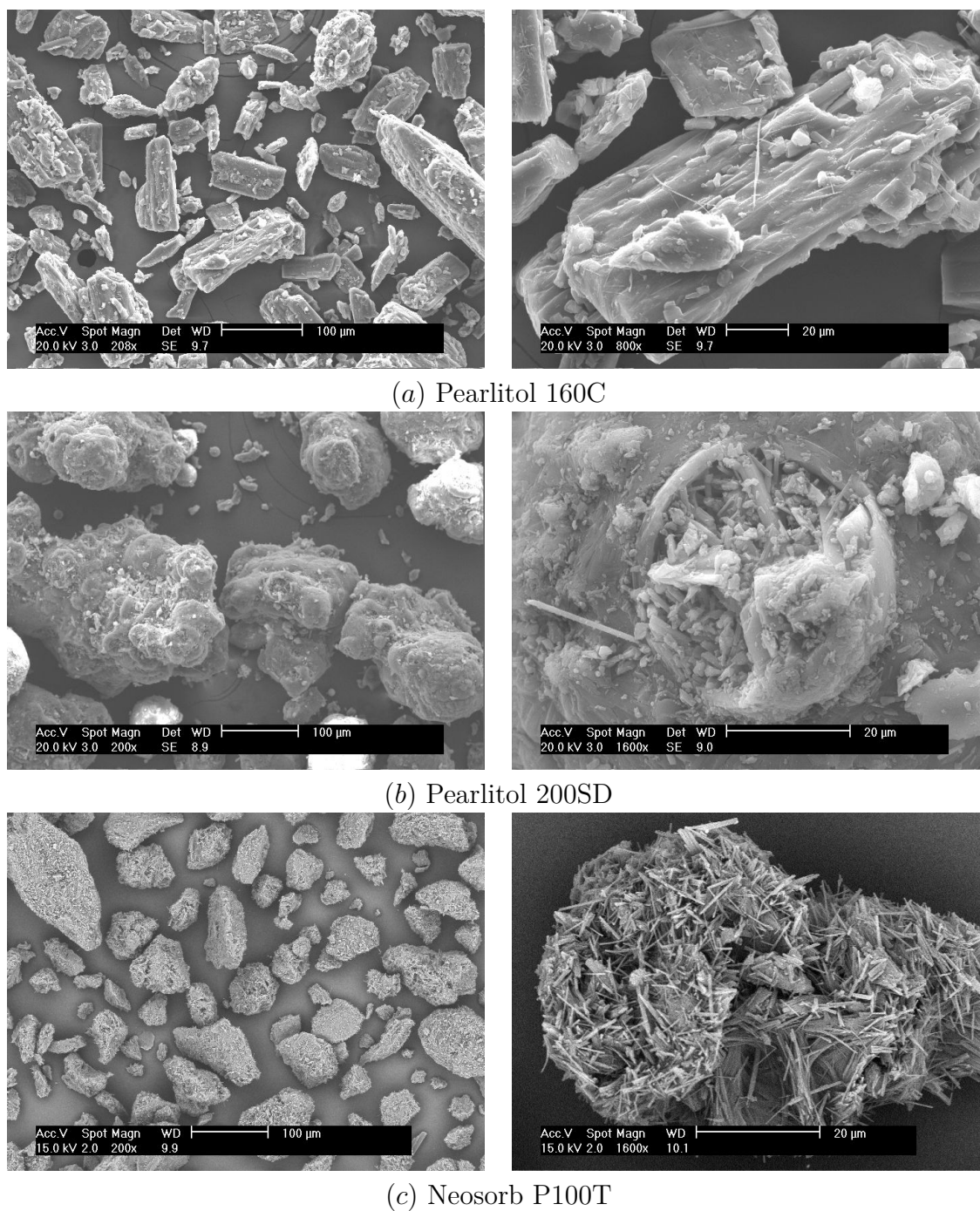


Fig. 2.15 : Caractérisation par MEB des poudres commerciales de mannitol et de sorbitol.

2.5 Conclusion

Les protocoles de cristallisation des différents polymorphes du mannitol sont décrits dans la littérature mais ils sont peu précis sur les conditions opératoires et sur la description de la pureté chimique du solide, et donc difficilement reproductibles.

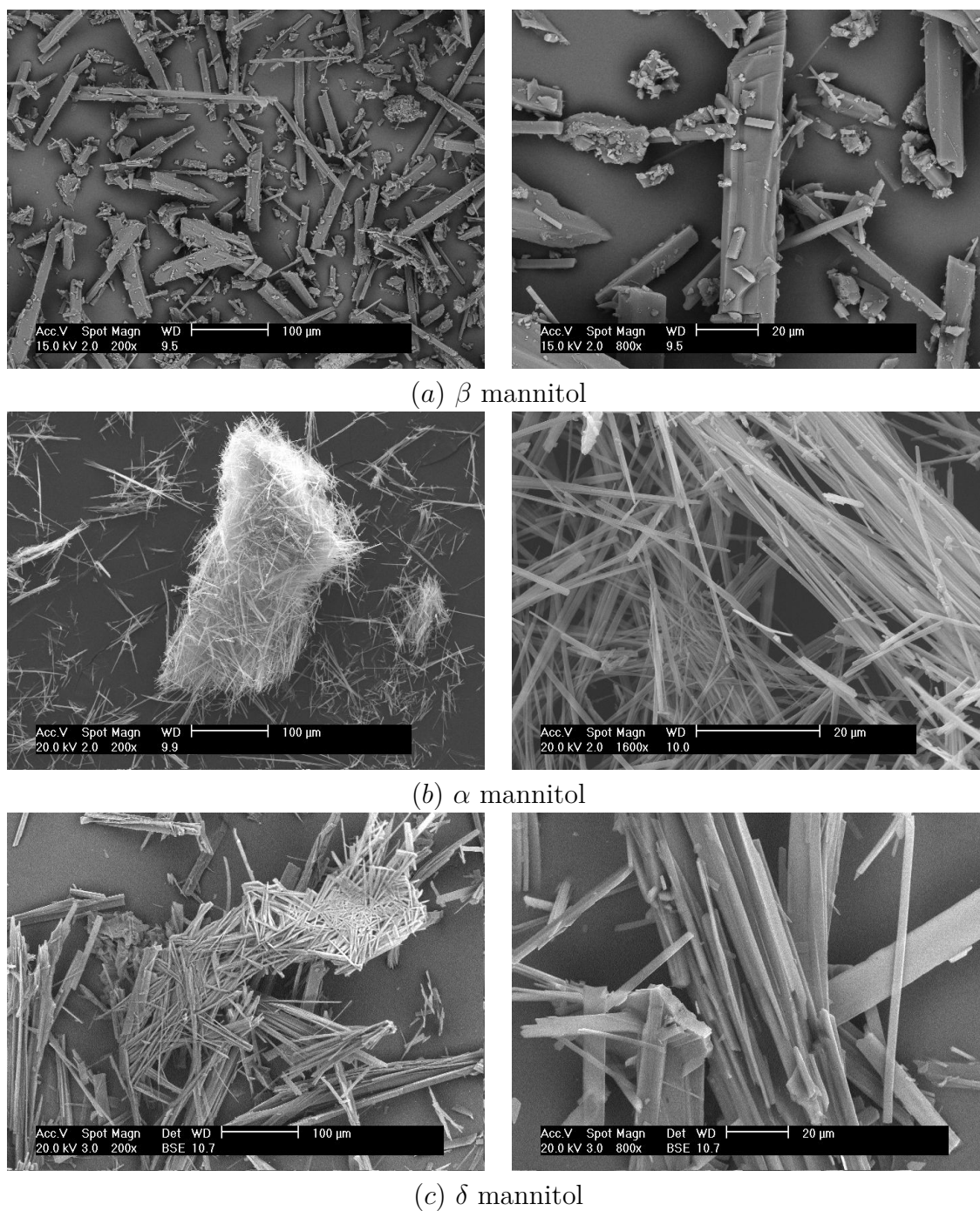


Fig. 2.16 : Caractérisation par MEB des polymorphes β , α et δ du D-mannitol.

Deux méthodes de cristallisation, dont les protocoles ont été décrits dans la littérature ont été adaptées lors de ce travail pour permettre la génération des trois formes polymorphes du mannitol :

- cristallisation par refroidissement rapide et ensemencement (forme α)
- cristallisation par effet antisolvant (formes β et δ)

Des études de solubilité présentées dans ces travaux ont été menées afin de détermi-

ner les conditions de sursaturation du D-mannitol dans les milieux de génération. Notamment, ont été réalisées pour la première fois les courbes de solubilité du D-mannitol dans le mélange eau/acétone et le méthanol. Ces analyses ont permis de mieux comprendre et de re-définir les protocoles de cristallisation proposés dans la littérature. En fonction de la nature du solvant de cristallisation, deux méthodes ont été utilisées pour mesurer la solubilité du mannitol :

- dans l'eau : un dosage par HPLC avec la colonne Hi-Plex CA USP L19 qui est incompatible avec les solvants organiques et très sensible aux débit, pression et température d'analyse.
- dans le mélange eau/acétone : pesée de l'extrait sec après évaporation complète du solvant.

La seconde méthode est moins précise que la première car elle ne permet pas de doser séparément le mannitol et le sorbitol, mais elle permet de donner une estimation de la courbe de saturation.

Dans le cadre de ces travaux, la génération des particules de δ mannitol pur reste encore à ce jour un enjeu à améliorer. En effet, depuis un an la forme δ s'est avérée impossible à obtenir sous forme pure. Plusieurs protocoles ont été testés, à titre d'exemple des essais de cristallisation par effet antisolvant avec ensemencement avec des particules δ ont été réalisés en vue d'orienter la cristallisation vers la forme δ . Néanmoins, les solides obtenus sont composés d'un mélange de δ et β mannitol. Parmi les études qui vont suivre, certaines n'ont pas été menées sur la forme δ à cause de la quantité limitée de solide pur obtenu.

Dans ce chapitre, des techniques d'analyse ont été mises en œuvre pour caractériser le polymorphisme cristallin du D-mannitol et pour vérifier sa pureté tant chimique que physique. Toutes les techniques mises en œuvre ont mis en évidence des différences entre les polymorphes du D-mannitol. Lors des analyses, il a été constaté la pertinence d'une étude thermique par DSC. En effet, à part l'HPLC, la DSC est la seule technique qui indique la présence du sorbitol dans les poudres. De plus, la DSC a permis de mesurer des points de fusion très proches pour les formes α et β du D-mannitol indiquant des énergies intermoléculaires en volume très proches.

Le chapitre suivant est destiné à l'étude en surface des polymorphes du mannitol. Différentes techniques seront mises en œuvre telles que la CGI, la DVS et la montée capillaire.

Caractérisation de la surface

3.1 Introduction

Grâce aux moyens de caractérisation actuels, on s'éloigne graduellement des approches basées sur l'hypothèse classique que les particules sont sphériques et isotropes. Dans le domaine pharmaceutique, différents types d'anisotropies ont été mis en évidence (figure 3.1). Par exemple, pour le paracétamol et le mannitol, des anisotropies chimiques de surface en fonction de la phase cristalline du solide ont été détectées (J. Heng et al., 2006 ; Ho, Naderi et al., 2012). Dans le cas du furosémide, des anisotropies morphologiques dues aux faciès et à des états d'agglomération très différents, peuvent être obtenues selon les conditions de cristallisation, ce qui aura un impact sur la dissolution du solide (Bauer, 2004). De plus eu égard à leur rôle dans l'aptitude à la fabrication, pour des solides comme l'aspirine, ces anisotropies structurales cristallographiques ont une influence sur le mécanisme de rupture du solide sous l'effet d'une compression directe (Olusanmi et al., 2011).

Ces anisotropies internes, externes, chimiques et/ou physiques, incluant le polymorphisme, ont donc des répercussions en termes de développement, de formulation et de mise en forme du solide. Il est donc nécessaire de comprendre et de mesurer le caractère anisotrope des solides. Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux anisotropies de surface et leurs conséquences en terme d'énergie d'interaction. Même en portant une attention particulière aux propriétés de surface du solide, il est difficile d'établir des liens entre le comportement des solides dans les procédés et les propriétés de surface (Feeley et al., 1998 ; Ward et R. K. Schultz, 1995). En effet, la notion d'énergie globale de surface d'un solide telle qu'elle est habituellement utilisée et déterminée par mouillabilité n'a qu'un caractère statistique qui caractérise un comportement macroscopique global du solide d'étude et, à la différence des cas de liquides purs, cette notion perd toute signification à l'échelle microscopique.

La plupart des solides ont de multiples énergies de surface à cause de leurs défauts, des différentes faces cristallines, des formes physiques et de la présence d'impuretés.

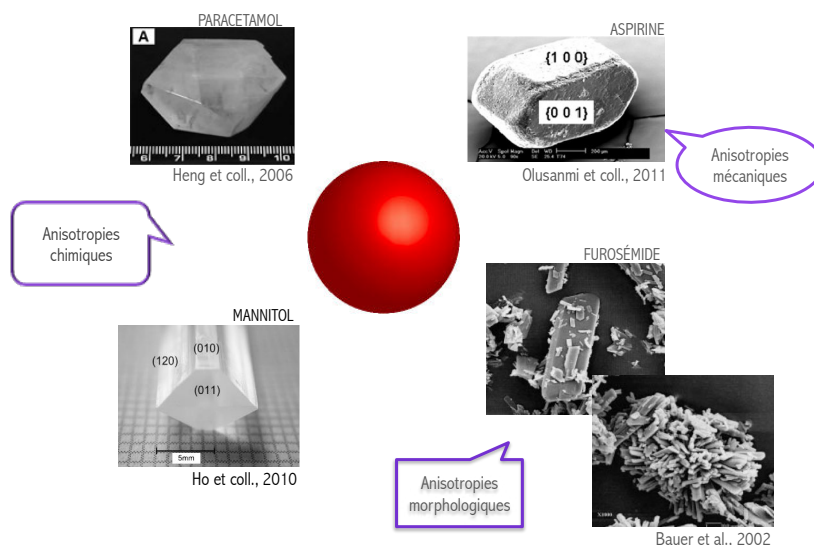


Fig. 3.1 : Exemples d'anisotropies de surface sur différents solides d'intérêt pharmaceutique.

De plus, l'hétérogénéité de la structure et de la composition chimique de la surface d'un solide peut varier selon des échelles plus ou moins importantes. En effet, l'hétérogénéité peut se situer à l'échelle des faciès cristallins, de la particule ou d'agglomérats des particules.

À ce stade, il semble évident et fondamental de mesurer l'hétérogénéité de la surface d'un solide à l'échelle microscopique. Actuellement, les modèles physiques d'exploitation se présentent sous la forme de fonctions de distribution en énergie des sites d'adsorption (Jaroniec et Madey, 1988 ; Rudzinski et al., 1982). Cette approche considère un modèle physique type patchwork selon lequel l'isotherme globale d'adsorption est la somme de la contribution de domaines élémentaires iso-énergétiques. Cette approche a été le centre des travaux développés en CGI dans le centre RAPSODEE sur des solides inorganiques (Boudriche, Chamayou et al., 2014 ; Boudriche et al., 2011). En effet, la CGI apparaît comme un outil de choix pour l'étude de l'hétérogénéité de surface de solides divisés. Cependant, comme nous le verrons par la suite, les solides pharmaceutiques présentent des comportements très différents de ceux de solides inorganiques dus à leur faible surface spécifique.

Dans le premier chapitre, nous avons vu qu'il était possible de relier expérimentalement une mesure d'angle de contact à l'énergie de surface d'un solide d'une façon relativement simple. Néanmoins, dans le cas de l'adsorption solide-vapeur par chromatographie gazeuse inverse, comment est-il possible de relier expérimentalement l'énergie libre d'adsorption à l'énergie de surface d'un solide au travers d'une mesure du temps de rétention ?

Nous verrons la réponse à cette question par la suite puis une étude bibliographique sur l'application de la CGI à l'examen de solides pharmaceutiques sera effectuée. Finalement, les premières analyses de polymorphes du D-mannitol seront présentées en mettant en évidence les potentialités de la CGI par rapport à des techniques comme la DVS et la montée capillaire.

3.2 Les aspects théoriques de la CGI-DI

3.2.1 Le temps de rétention

La grandeur expérimentale brute clé de la CGI est le *temps de rétention*, t_R , qui peut être décrit physiquement comme étant une somme des temps de résidence, τ_i , de la sonde sur les différents sites d'adsorption i du solide étudié :

$$t_R = \sum n_i \tau_i = \sum n_i \tau_0 e^{E_i/RT_c} \quad (3.2.1)$$

avec n_i le nombre de sites i , E_i l'énergie d'interaction entre la molécule sonde et le site i , τ_0 une constante et T_c la température de la colonne.

Lors de son parcours dans la colonne, la sonde interagit avec des sites d'adsorption de différentes énergies et le temps mis pour parcourir la colonne est le reflet de ces interactions. En effet, plus les interactions sont élevées, plus les temps de rétention sont grands. Expérimentalement t_R est défini comme le temps qu'il faut à une molécule sonde pour traverser toute la longueur de la colonne plus les tubes raccords, c'est-à-dire le temps entre l'instant de l'injection et celui où apparaît le sommet du pic, dans les cas de pics symétriques.

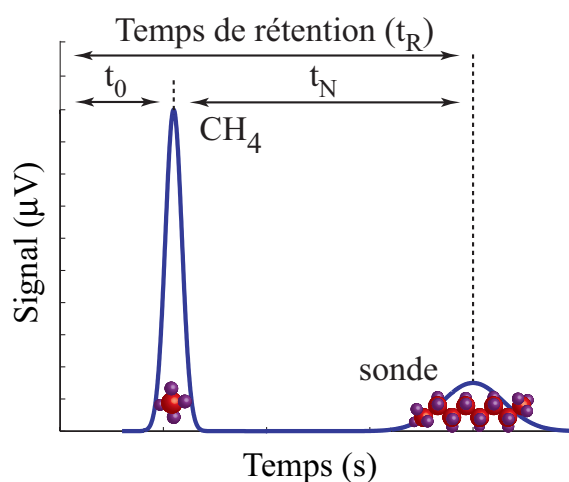


Fig. 3.2 : Définition du temps de rétention net t_N .

Une fraction de ce temps est appelée temps mort et est noté t_0 . Il correspond uniquement au temps de séjour de la sonde dans le système, non lié à des interactions sonde-surface du solide (figure 3.2). Il est déterminé en utilisant une molécule de

gaz de référence non retenue par la surface du solide, typiquement le méthane mais l'argon, l'azote ou l'hydrogène peuvent être utilisés. On peut définir le temps de rétention net, t_N , comme la différence entre le temps de rétention de la sonde et de la molécule de méthane tel que :

$$t_N = t_R - t_0 \quad (3.2.2)$$

À partir du temps net de rétention, le volume net de rétention, V_N , peut être obtenu :

$$V_N = \frac{j}{m} \cdot F_s \cdot (t_R - t_0) \frac{T_c}{273,15} \quad (3.2.3)$$

avec m la masse du solide, F_s le débit du gaz vecteur mesuré à la sortie de la colonne dans des conditions standards de température et de pression, T_c la température de la colonne et j le facteur de James-Martin qui prend en compte l'existence d'une perte de charge à travers la colonne.

$$j = \frac{3}{2} \cdot \frac{(P_e/P_{atm})^2 - 1}{(P_e/P_{atm})^3 - 1} \quad (3.2.4)$$

La correction introduite par le facteur j n'est pas une correction de pression. Elle est destinée à tenir compte de la mauvaise évaluation du débit moyen à travers la colonne par le débit F_s à la sortie. En effet, le débit augmente continuellement de l'entrée à la sortie de la colonne, parce que la pression en entrée de colonne, P_e , est supérieure à la pression en sortie de colonne, P_s .

Le calcul du facteur de correction, j , est basé sur les hypothèses de la loi de Darcy et Boyle en reliant la longueur de la colonne et les flux de gaz aux pressions.

3.2.2 Aspects thermodynamiques

Nous avons vu que le temps de rétention des molécules sondes au sein de la colonne est la clé de la CGI, mais en quoi ce temps est-il lié à l'énergie de surface du solide ? La réponse comme nous verrons par la suite est contenue dans le coefficient de partage.

Lier un temps, ou un volume de rétention à l'énergie de surface du solide n'est pas trivial ni direct. En effet, il est fondamental d'introduire quelques concepts et hypothèses, et donc de bien définir le système et le modèle de comportement associés. Tout d'abord, on suppose que le solide sur lequel l'adsorption a lieu, ou adsorbant, ne change pas sa structure physique lors de l'adsorption et est inerte chimiquement. Les molécules sondes à l'état adsorbé peuvent être considérées comme une phase distincte dont le volume est négligeable par rapport aux molécules sondes dans la phase vapeur. Comme cela a été décrit dans le chapitre 1, le volume de l'interface solide-gaz est considéré comme système de référence. Ce système qui contient en équilibre les molécules adsorbées et l'adsorbat, peut être considéré comme fermé car

les échanges de gaz entre la phase vapeur extérieure et la phase vapeur de ce système sont sans influence sur ce développement théorique.

Les molécules dans l'état adsorbé sont vues comme une phase bi-dimensionnelle qui mouille le solide et qui est en équilibre avec la phase vapeur.

Lorsque les molécules sondes entrent en contact avec le solide, la physisorption a lieu et la tension interfaciale du solide diminue. Cette diminution de la tension de surface est en fait la pression d'étalement, π_e , qui est la variable intensive qui va caractériser la phase adsorbée. Le contact sonde-solide génère une nouvelle variable extensive, \mathcal{A} , qui est l'aire de la surface du solide en contact avec les molécules adsorbées.

Selon l'approche de Ruthven (1984) une nouvelle fonction thermodynamique peut être définie :

$$F_{ads} = A_{ads} + \phi n_{sol} \quad (3.2.5)$$

avec n_{sol} le nombre de moles d'adsorbant lorsque ϕ représente le changement d'énergie interne par mole d'adsorbant dû à l'étalement des molécules adsorbées sur la surface. A_{ads} est l'énergie libre de Helmholtz du système molécules d'adsorbats et molécules adsorbées seules. En pratique l'obtention de cette dernière nécessite de soustraire l'énergie libre du solide nu à l'énergie libre totale.

Dans le cas d'une adsorption en deux dimensions l'aire de la surface du solide, \mathcal{A} , est directement proportionnelle à n_{sol} donc le produit ϕn_{sol} est équivalent à $\pi_e \mathcal{A}$.

$$F_{ads} = A_{ads} + \pi_e \mathcal{A} \quad (3.2.6)$$

Imaginons que nous avons un solide "propre" et des molécules de gaz d'une même espèce autour. Les molécules plus proches de la surface vont interagir avec le solide. Ces molécules à l'état adsorbé vont créer une nouvelle phase dans la surface du solide, \mathcal{A} , et resteront un certain temps puis elles reviendront dans la phase gazeuse. Le changement d'état des molécules sondes, gaz-adsorbé, est une transformation exothermique qui diminue l'énergie libre du système jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint et dont la fonction d'état F_{ads} est au minimum.

En suivant l'approche de Ruthven (1984) et celle de Hill (1960) et Hill (1949) et Everett (1950), l'état d'équilibre des molécules sondes à l'état gazeux peut être représenté en combinant le premier et deuxième principe de thermodynamique :

$$dF_{ads} = -S_{ads}dT - PdV_{ads} + \mathcal{A}d\pi_e + \mu_{ads}dn_{ads} \quad (3.2.7)$$

avec S_{ads} , V_{ads} et dn_{ads} l'entropie, le volume et le nombre de moles de la phase adsorbée respectivement lorsque μ_{ads} est le potentiel chimique de la molécule sonde dans la phase adsorbée.

Grâce au théorème d'Euler sur les fonctions homogènes, l'énergie libre de la phase adsorbée peut être intégrée de la façon suivante :

$$F_{ads} = -PV_{ads} + \mu_{ads}n_{ads} \quad (3.2.8)$$

En soustrayant la différentielle de l'équation 3.2.8 à l'équation 3.2.7, nous obtenons la relation d'équilibre équivalente à celle de Gibbs-Duhem :

$$-S_{ads}dT + V_{ads}dP + \mathcal{A}d\pi_e - n_{ads}d\mu_{ads} = 0 \quad (3.2.9)$$

Étant donné que le volume de la phase adsorbée est négligeable, la relation qui relie les variables lors d'une adsorption isotherme est :

$$\mathcal{A}\left(\frac{\partial\pi_e}{\partial P}\right)_T - n_{ads}\left(\frac{\partial\mu_{ads}}{\partial P}\right)_T = 0 \quad (3.2.10)$$

La condition d'équilibre entre les molécules sondes dans l'état adsorbé et celles à l'état gazeux, implique l'égalité des potentiels chimiques $\mu_{ads} = \mu_g$. De plus, les molécules sondes à l'état gazeux sont supposées avoir un comportement de gaz parfait vu le domaine de pression opératoire (condition d'idéalité). Dans ce cas, l'équation précédente conduit à l'isotherme d'adsorption de Gibbs :

$$\mathcal{A}\left(\frac{\partial\pi_e}{\partial P}\right)_T = n_{ads}\left(\frac{\partial\mu_g}{\partial P}\right)_T = \frac{RT}{P}n_{ads} \quad (3.2.11)$$

Selon la quantité de molécules sondes mise en jeu, on adapte le modèle choisi pour en représenter le comportement. À de très faibles concentrations, une équation d'état analogue à celle des gaz parfaits peut convenir :

$$\pi_e\mathcal{A} = n_{ads}RT \quad (3.2.12)$$

dans ce cas, l'isotherme d'adsorption de Gibbs devient alors :

$$\left(\frac{\partial\pi_e}{\partial P}\right)_T = \left(\frac{\pi_e}{P}\right)_T \quad (3.2.13)$$

L'intégration de cette équation conduit à la loi de Henry (condition de linéarité), qui montre la relation linéaire entre la pression des molécules sondes à l'état gazeux et à l'état adsorbé (pression d'étalement, π_e) à travers la constante K :

$$K = \frac{\pi_e}{P} \quad (3.2.14)$$

K est le coefficient de partage (ou distribution) qui représente le rapport du nombre de moles par unité de volume entre la phase mobile (état gazeux) et la phase stationnaire (état adsorbé) à une température et à une pression déterminées :

$$\frac{n_{ads}}{\mathcal{A}} = K \frac{P}{RT} \quad (3.2.15)$$

Si nous considérons que l'adsorption isotherme de n_{ads} moles de molécules sondes à la pression d'étalement π_2 en équilibre avec $(n_g - n_{ads})$ moles de gaz à une pression P_2

contenant initialement n_g moles de gaz à une pression P_1 , la variation de l'enthalpie libre d'adsorption peut être exprimée alors comme :

$$\Delta G_{ads} = n_{ads}\mu_{ads}(T, \pi_2) + (n_g - n_{ads})\mu_g(T, P_2) - n_g\mu_g(T, P_1) \quad (3.2.16)$$

avec π_2 la pression d'équilibre d'étalement à P_2 avec $K = \pi_2/P_2$.

Dans ces conditions, si l'adsorption des sondes se fait de manière réversible, à l'équilibre, le potentiel chimique de la phase adsorbée peut être exprimé comme celui de la phase gazeuse (modèle de gaz parfait). L'équation 3.2.16 devient alors :

$$\Delta g_{ads} = \frac{\Delta G_{ads}}{n_{ads}} = RT \ln \frac{P_2}{P_1} = -RT \ln \frac{P_1 K}{\pi_2} \quad (3.2.17)$$

Comme cela a été mis en évidence, la valeur mesurée qui donne accès aux conditions d'équilibre est le volume de rétention V_N qui peut être lié directement au coefficient de partition K à partir des équations 3.2.14 et 3.2.15 :

$$V_N = \frac{n_{ads}RT}{P} = K\mathcal{A} = Ka_s m \quad (3.2.18)$$

avec a_s la surface spécifique de la molécule sonde et m la masse du solide.

Il faut remarquer que le coefficient de partage, K , et le volume de rétention, V_N , reflètent les forces d'interaction entre les molécules sondes et le solide d'étude. Ensemble, ils forment la base de la théorie de l'équilibre thermodynamique de sorption.

En tenant compte des hypothèses décrites précédemment et en reliant les équations 3.2.17 et 3.2.18, le volume V_N peut être relié directement au changement de l'énergie libre molaire dû à l'adsorption :

$$\Delta g_{ads} = -RT \ln \frac{P_1 V_N}{\pi_2 a_s m} \quad (3.2.19)$$

Expérimentalement, T est la température de la colonne T_c .

Alors la question devient comment relier expérimentalement la variation de l'enthalpie libre d'adsorption à l'énergie de surface d'un solide.

3.2.3 Détermination de l'énergie de surface

La première approche pour pouvoir quantifier l'énergie de surface du solide en s'affranchissant des valeurs π_2 et P_1 a été suggérée par Dorris et Gray (1979). Cette approche se base sur une observation commune à la chromatographie analytique, en effet au sein d'une famille d'homologues chimiques, le temps de rétention est une fonction exponentielle du nombre d'atomes de carbone. L'approche de Dorris et Gray

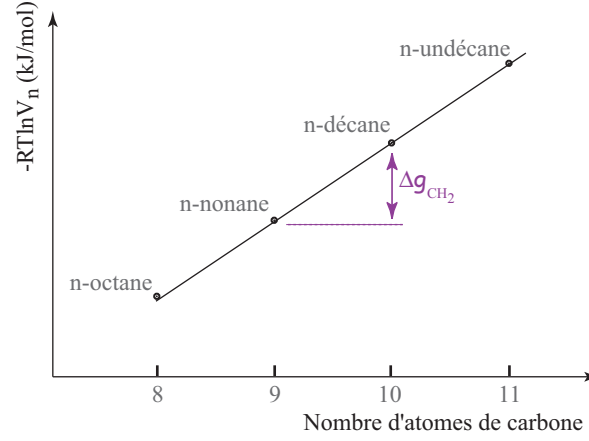


Fig. 3.3 : Variation de l'énergie libre d'adsorption en fonction du nombre d'atomes de carbone selon l'approche de Dorris et Gray (1979).

est basée sur les hypothèses de surface plane à l'échelle moléculaire et homogène au niveau énergétique. Cependant, l'hypothèse principale de ce modèle est que le comportement des molécules sondes est indépendant de la concentration de celles-ci.

Expérimentalement, il faut injecter une série d'alcane linéaires et tracer la variation du terme $RT \ln V_N$ en fonction du nombre d'atomes de carbone (figure 3.3).

La pente de cette droite est égale à la variation de l'énergie libre du système lors de l'adsorption d'un groupe méthylène, Δg_{CH_2} , puisque il faut rajouter un groupement CH_2 pour passer d'un alcane à n atomes de carbone à un alcane à $n + 1$ atomes de carbone :

$$\Delta g_{CH_2} = -RT \ln \frac{V_{n+1}}{V_n} \quad (3.2.20)$$

avec V_{n+1} et V_n les volumes de rétention des alcanes à $n + 1$ et n atomes de carbone.

La variation de l'énergie libre de Gibbs du système due à l'adsorption peut être entendue comme l'adhésion de deux phases due aux forces d'interaction et peut être décrite par l'énergie de cette interaction ou par son opposé le travail d'adhésion, W_{ad} , qui est le travail nécessaire pour surmonter les forces intermoléculaires mises en jeu. Si les molécules sondes sont de nature n-alcanes, le potentiel d'adsorption sur une surface non polaire est déterminé par des interactions de type dispersives (London). En utilisant le modèle de Fowkes (équ. 1.4.23 page 38) pour des interactions de type Lifshitz-van der Waals entre deux corps, l'énergie libre de Gibbs d'adsorption par mole d'adsorbat, Δg_{ads} , peut être exprimée :

$$-\Delta g_{ads} = N_a a_g W_{adh} = 2N_a a_g \sqrt{\gamma_l^d \gamma_s^d} \quad (3.2.21)$$

avec N_a le nombre d'Avogadro et a_g l'aire occupée par la molécule sonde.

En reliant les équations 3.2.20 et 3.2.21, nous pouvons finalement déterminer l'énergie de surface du solide :

$$\gamma_s^d = \frac{\left[RT \frac{V_{n+1}}{V_n} \right]^2}{4N_a^2 a_{CH_2}^2 \gamma_{CH_2}^d} \quad (3.2.22)$$

avec a_{CH_2} l'aire d'un groupe méthylène ($0,06 \text{ nm}^2$) et $\gamma_{CH_2}^d$ son énergie de surface définie comme l'énergie de surface du polyéthylène, formé seulement par des groupements CH_2 ($\gamma_{CH_2}^d = 35,6 - 0,058(T - 20) \text{ mJ.m}^{-2}$ avec T en $^{\circ}\text{C}$).

Un autre modèle qui permet de relier le travail d'adhésion à l'énergie libre de Gibbs d'adsorption est celui de J. Schultz et al. (1987). Ce modèle, basé aussi sur le modèle de Fowkes, est similaire à celui de Dorris et Gray (1979). La différence réside dans le fait que Schultz étudie la variation du terme $RT \ln V_N$ en fonction du terme $a_g \sqrt{\gamma_l^d}$, donc la pente de cette droite est égale à $2N_a \sqrt{\gamma_s^d}$.

Toutefois la difficulté de cette méthode réside dans la valeur de l'aire de la molécule sonde, qui varie en fonction de la température et de la nature du solide sur lequel elle s'adsorbe.

3.2.4 Hétérogénéité de surface

Il est admis aussi que la forme de l'isotherme est influencée par l'hétérogénéité de la surface et que son analyse permet d'accéder à une connaissance plus complète de l'hétérogénéité de surface sous la forme d'une fonction de distribution des énergies d'adsorption ce qui est le modèle proposé par Rudzinski et al. (1982) et Jaroniec et Madey (1988).

Un autre modèle a été proposé par Fafard et al. (1994) et décrit par Ylä-Mäihäniemi et al. (2008) dans lequel une valeur de γ_s^d est attribuée à un taux de recouvrement de la surface. Le volume de rétention, V_N , peut être déterminé pour chaque molécule sonde à différentes concentrations en utilisant le moment du premier ordre du pic de rétention. Une valeur de γ_s^d est alors attribuée à un taux de recouvrement de la surface qui correspond à différentes pressions partielles (figure 3.4). Le taux de recouvrement, θ_s , est défini comme le ratio entre la quantité de sonde injectée, n , déterminée à partir de l'aire du pic de rétention et le nombre de moles dans une monocouche par unité de masse d'échantillon, n_m ($\theta_s = n/n_m$).

Cette "nouvelle" approche est basée sur la théorie de la CGI-DI et donc le modèle physique qui permet relier le volume de rétention à une énergie de surface peut être soit celui de Dorris et Gray (1979) ou celui de J. Schultz et al. (1987). Cette approche est réalisable si l'on contrôle le volume de sonde injectée ce qui est le cas de l'appareil "Surface Energy Analyser" SEA de la société SMS.

Comme nous avons vu précédemment, la CGI-DI implique que l'adsorption des molécules sondes se fasse de manière réversible à la surface du support chromatographique et qu'il n'existe pas d'interactions entre les molécules sondes. La théorie de la

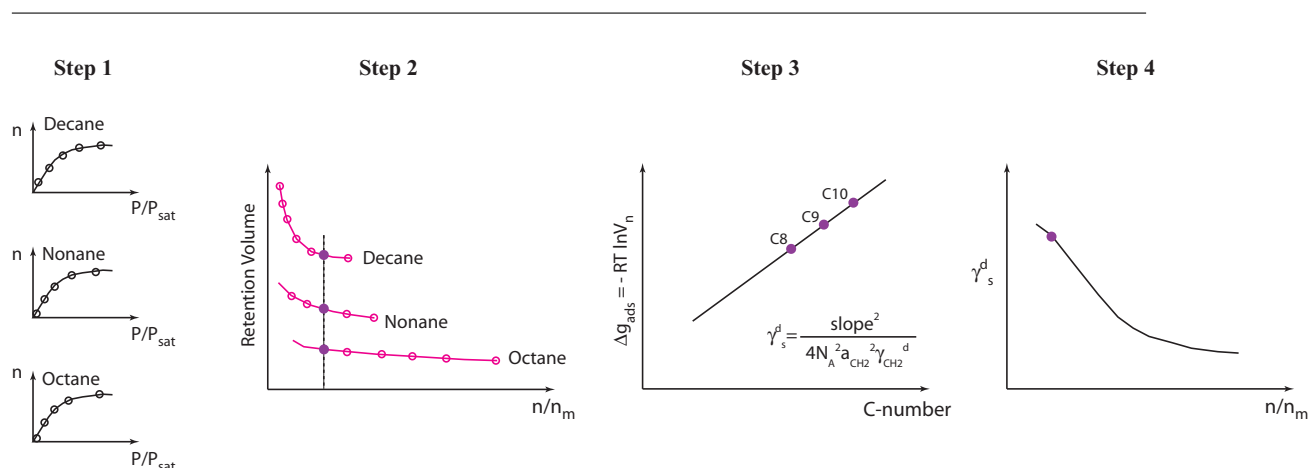


Fig. 3.4 : Détermination du profil de l'énergie de surface par CGI-SEA.

dilution infini est fondée sur deux hypothèses majeures. D'un côté le comportement idéal des molécules sondes à l'état gazeux et à l'état adsorbé et d'un autre côté la proportionnalité des concentrations des molécules sondes dans les phases adsorbée et gazeuse (linéarité). Du fait de l'hypothèse de linéarité, nous nous attendons à ce que le coefficient de partage et donc le temps de rétention (équ. 3.2.18) soit indépendant de la quantité de sonde injectée (Tranchant et al., 1995).

Comme nous le verrons par la suite, si nous acceptons la possibilité d'étudier l'hétérogénéité d'un solide en fonction d'un taux de recouvrement en utilisant la méthode proposée par Fafard et al. (1994), et basée sur la théorie de la CGI-DI, il est fondamental, dans un premier temps, de bien définir le domaine de Henry (hypothèse de linéarité).

3.2.5 La CGI dans le domaine pharmaceutique : état de l'art

Les premières applications de la CGI dans le domaine pharmaceutique ont commencé à la fin des années 80. Cette première approche s'est focalisée sur l'étude des paramètres de solubilité de Hansen sur des solides comme le lactose, la caféine, la théophylline et l'hydroxybenzoate de méthyle (Phuoc, Luu et al., 1986; Phuoc, Nam-Tran et al., 1987). Ce n'est qu'à partir de 1994 que la technique a été utilisée pour la caractérisation de surface des solides d'intérêt pharmaceutique. Ces premières analyses, développées par Ticehurst et coll., ont permis de montrer la capacité de la CGI à différencier des lots provenant du même procédé de génération. Les études menées sur le sulfate de salbutamol et l' α -lactose, ont mis en évidence la sensibilité de la technique à détecter de faibles différences de cristallinité entre les lots, différences indétectables par d'autres techniques comme la DSC (Ticehurst, R. Rowe et al., 1994; Ticehurst, York et al., 1996).

Dans le tableau 3.1, quelques exemples de solides organiques utilisés dans le domaine pharmaceutiques et étudiés par CGI sont présentés. Ces valeurs nous permettent d'avoir une idée sur l'énergie de surface du solide, mais elles dépendent de plusieurs facteurs tels que le diamètre des particules, la composition chimique et/ou physique

incluant le phénomène de polymorphisme, le faciès (morphologie), la température d'analyse, le taux d'humidité, le stockage des échantillons, etc.

Tab. 3.1 : État de l'art sur l'étude de la composante dispersive de l'énergie de surface de quelques solides d'intérêt pharmaceutique par CGI-DI

Molécule d'étude	γ_s^d [mJ.m ⁻²]	Référence
α -lactose	31	Newell et Buckton (2004)
	40-44	Ticehurst, York et al. (1996)
Paracétamol	59	Sunkersett et al. (2001)
Carbamazepine	58	Sunkersett et al. (2001)
Indométacine	32	Planinsek et al. (2010)
	50	Lim et coll., 2013
β -mannitol	48	Grimsey, Sunkersett et al. (1999) et Saxena et al. (2007)
	49	Ho, Hinder et al. (2010)

3.2.5.1 Polymorphisme et solubilité

La majorité des solides d'intérêt pharmaceutique peuvent exister sous plusieurs formes à l'état solide : polymorphes, pseudo-polymorphes, solvates/hydrates et amorphes, selon les conditions du milieu de génération et de croissance. Chacune de ces formes a une structure cristalline différente, et aura donc différentes propriétés physico-chimiques.

Tong et al. (2001) se sont intéressés aux forces de cohésion entre les deux formes cristallines du xinofoate de salmétérol, SX, en étudiant par CGI l'énergie de surface et les paramètres de solubilité de Hansen. Lors des analyses, trois lots de principe actif ont été caractérisés ; les deux formes cristallines du solide dénommées SXI ($\gamma_s^d = 32.5$ mJ.m⁻²) et SXII ($\gamma_s^d = 28.6$ mJ.m⁻²), générées par un procédé SEDS (acronyme de l'anglais Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid), et une forme dénommée MSX ($\gamma_s^d = 38.3$ mJ.m⁻²) générée par micronisation et qui est composée majoritairement par la forme polymorphe SXI, selon les analyses DSC et PXRD. Les résultats d'énergie de surface obtenus par CGI ont montré que la forme métastable SXII a une énergie libre plus élevée que la forme stable SXI.

Quelques années plus tard Tong et al. (2006), en utilisant les mêmes trois lots de SX, se sont intéressés aux forces d'adhésion entre eux et le lactose, en étudiant l'énergie de surface et les paramètres de solubilité de Hansen par CGI. L'objectif de leur recherche était d'évaluer la performance des différents polymorphes du SX, en tant que principe actif, pour des inhalateurs à poudre sèche ou DPI (sigle signifiant en anglais Dry Powder Inhaler). L'étude des interactions PA-PA (SXI-SXI = 190,7 MPa, SXII-SXII = 67,3 MPa et MSX-MSX = 245,0 MPa) et PA-lactose (SXI-lactose = 212,6 MPa, SXII-lactose = 47,5 MPa et MSX-lactose = 278,1 MPa) suggère que les particules de principe actif se lient plus fortement au lactose qu'à celles de leur propre espèce, sauf pour le lot SXII-lactose. En effet, l'utilisation du

lactose en tant que transporteur DPI conduit à une augmentation de la performance de l'aérosol d'environ 25 % pour le lot SXI et de 140 % pour le lot MSX. Les interactions de cohésion entre particules de SXII sont plus fortes que les forces d'adhésion SXII-lactose, donc l'utilisation du lactose en tant que transporteur DPI perd de l'intérêt pour cette forme cristalline. Lors de ce travail, les auteurs ont démontré l'utilité de la CGI pour quantifier les interactions inter-particules de poudres d'intérêt pharmaceutique, seules ou en mélange avec un support comme le lactose, pour prédire leur performance lors des formulations d'inhalation de poudre sèche.

Actuellement, à notre connaissance, seul Tong et al. a publié des études sur le polymorphisme par CGI. Ce sujet reste encore donc un enjeu à développer, peut-être à cause de la difficulté d'obtenir les différentes formes cristallines d'un même solide et/ou à cause de leur instabilité dans le temps. En particulier, les produits pharmaceutiques amorphes, grâce à leur meilleure solubilité et donc une meilleure biodisponibilité, sont d'un grand intérêt et ont fait l'objet de plusieurs études en CGI.

3.2.5.2 L'amorphe et la température de transition vitreuse

Il est connu qu'une des méthodes permettant d'améliorer la solubilité des principes actifs est l'amorphisation. Comme nous l'avons vu, les amorphes sont caractérisés par leur température de transition vitreuse, T_g . Cette température de transition peut être déterminée par CGI en utilisant le volume de rétention. Smidsrod et Guillet (1969) ont été parmi les premiers à signaler l'existence d'une discontinuité dans le diagramme $\ln V_N = f(1/T)$ au voisinage de la température de transition vitreuse de polymères (J.-M. Braun et al., 1975; Guillet et Stein, 1970). Selon la théorie, dans le domaine de Henry, le volume de rétention, V_n , est indépendant de la quantité de sonde injectée. Lorsque l'on étudie le mécanisme d'adsorption, une relation linéaire est attendue entre $\ln V_n$ et l'inverse de la température. Dans le cas des solides amorphes, cette relation n'est plus valable et une courbe en Z est obtenue. En effet, le mécanisme de rétention change avec la T_g du solide, pour des températures inférieures à la T_g , le mécanisme de sorption est l'adsorption physique (figure 3.5, zone 1). Au-dessus de la T_g , les états vitreux et caoutchouteux coexistent et le mécanisme de sorption est une combinaison d'adsorption en surface et sorption dans le volume (figure 3.5, zone 2). Puis nous avons une zone déterminée par un phénomène d'absorption (figure 3.5, zone 3).

En utilisant ce raisonnement, Thielmann et D. Williams (2000) ont déterminé la T_g du α D-maltose mono-hydrate en fonction du taux d'humidité relative. En utilisant le n-décane comme molécule sonde, les auteurs ont déterminé par CGI la T_g du solide à 361,6 K (0 % RH). De plus, une diminution de la T_g en augmentant l'humidité relative a été constatée ($T_g = 332,5$ K à 15 % RH). Ces résultats ont mis en évidence la plastification du solide, l'humidité permet la transformation vitreuse à des températures plus basses.

Des études similaires ont été menées par Surana et al. (2003) qui se sont intéressés à l'effet de l'eau sur la T_g de l'amorphe du saccharose généré par lyophilisation. Lors

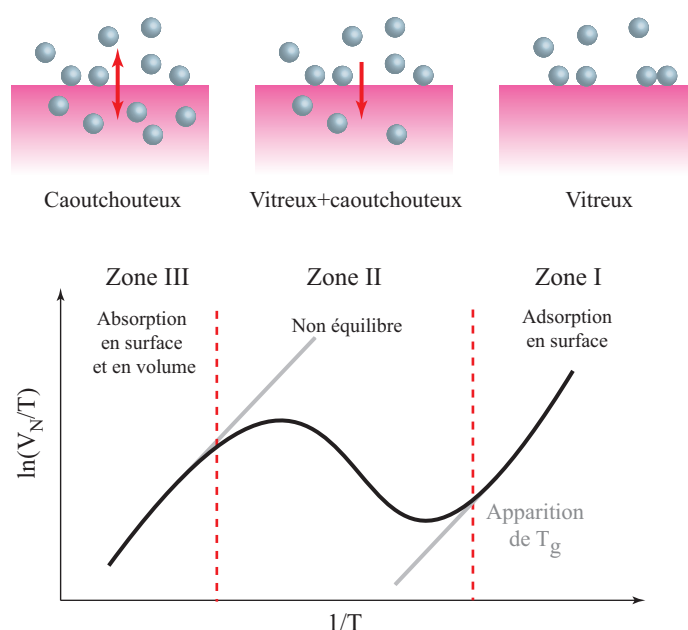


Fig. 3.5 : Schéma de la détermination de la température de transition vitreuse, T_g , pour des solides amorphes.

du stockage, le saccharose peut être en contact avec de l'eau ou d'autres solvants. La sorption de ces molécules conduit aussi à la plastification de la phase amorphe et une baisse de la T_g . D'autres études sur ce phénomène de plasticité ont été menées en étudiant la variation de la T_g en fonction du taux d'humidité relative. Dans une première étape, en utilisant ou non le polyvinylpyrrolidone, PVP, comme stabilisateur, trois amorphes ont été produits : le lot A_1 obtenu par la lyophilisation du saccharose, le lot A_2 obtenu par co-lyophilisation saccharose-PVP (75 :25 w/w) et le lot A_3 obtenu par co-lyophilisation saccharose-PVP (50 :50 w/w). En utilisant le dodécane comme molécule sonde, les valeurs obtenues pour les différents solides amorphes à 0 % d'humidité relative sont $T_{gA_1} = 70$ °C, $T_{gA_2} = 76$ °C et $T_{gA_3} = 96$ °C. Lors d'une augmentation du taux d'humidité, une diminution de la T_g a été constatée par CGI, mettant en évidence l'effet sur la plasticité du solide. À titre d'exemple, pour une humidité relative de 20 %, $T_{gA_1} = 46$ °C et $T_{gA_3} = 50$ °C. Les résultats obtenus par CGI sont en accord avec les prédictions faites par l'équation de Gordon et Taylor. En comparant les techniques de caractérisation DSC et CGI, les auteurs soulignent que la chromatographie inverse est plus adaptée pour la caractérisation des solides hygroscopiques (cas de sucres), grâce à la possibilité de contrôler la température et l'humidité relative de l'environnement lors de l'analyse. De même, si la caractérisation de la T_g par DSC est plus rapide, utilise moins de solide et semble reproductible, cette technique n'est pas adaptée pour l'étude de la plasticité des substances amorphes contrairement à la CGI.

Hasegawa et al. (2009) se sont intéressés à la relaxation de l'amorphe indométacine, IDMC/PVP (70/30 m/m), généré par trempe à l'état fondu, en étudiant au cours du temps le volume de rétention du décane à des températures au-dessus de la transition vitreuse de la dispersion solide ($T_g = 69$ °C). Au cours du stockage, l'amorphe obtenu

n'a pas cristallisé, donc la diminution de V_n lors du vieillissement est attribuée à la relaxation structurale de celui-ci. Des analyses sur le temps de relaxation en surface par CGI et en volume par DSC ont été menées. Les auteurs ont mis en évidence, que la relaxation structurale à la surface est plus rapide que dans le volume. Ces résultats montrent que l'étude et le contrôle de la surface du solide pourraient être la clé du développement de formes amorphes stables au cours du temps.

Miyanishi et al. (2013) ont étudié par CGI la recristallisation de la nifédipine, NFP, présente dans une dispersion solide amorphe générée par trempe à l'état fondu d'un mélange de nifédipine cristalline et PVP K-30 (96/4 m/m). En étudiant le volume de rétention de la dispersion au cours du temps, la recristallisation en surface de la NFP a été étudiée en fonction de la température d'analyse et du rapport du mélange NFP/PVP. Lors des injections, les auteurs ont constaté une augmentation du V_N jusqu'à ce qu'il s'approche asymptotiquement d'une valeur maximale. Ce plateau a été attribué, grâce à la microscopie polarisée, à la cristallisation en surface de la nifédipine. Les caractérisations réalisées par DRX et DSC montrent que la cristallisation de la poudre se produit tout d'abord sur la surface et progresse ensuite vers l'intérieur du solide, comme constaté précédemment par T. Wu et Yu (2006) et Hasegawa et al. (2009). De plus, une dépendance entre la cristallisation du bulk et la granulométrie de la poudre a été mise en évidence. Pour des particules inférieures à 75 μm , le solide cristallise plus rapidement dans le bulk à cause de sa surface spécifique plus élevée. Il faut remarquer qu'aucune différence de la valeur de T_g en fonction de la taille des particules n'a été constatée. Cette étude leur a permis de conclure que la CGI apporte des informations clés sur la cristallisation de surface. Elle est capable de suivre une transformation solide vers une forme plus stable et permet d'estimer la stabilité des alliages moléculaires amorphes pour des formulations pharmaceutiques.

Comme nous l'avons illustré, la CGI est capable de distinguer une forme cristalline d'une forme amorphe pour différents solides d'intérêt pharmaceutique. De plus, la détermination de la température de transition vitreuse et l'étude de relaxation du solide font partie des potentialités de la technique. En effet, la CGI est un excellent outil pour l'étude des transitions à partir de l'état amorphe. Elle est capable de sonder les changements critiques de surface, révélant les conditions où les transitions physiques se produisent.

3.3 Méthodes expérimentales d'analyse de l'énergie de surface

3.3.1 La montée capillaire

L'appareil utilisé est un tensiomètre Kruss K12, composé d'une microbalance électronique (sensibilité de 10^{-4} g) sur laquelle est suspendue une cellule en acier inoxydable contenant la poudre à analyser. Pour bien certifier la qualité du tassement, la cellule contenant la poudre est centrifugée à 1000 rpm pendant 5 min. Le réservoir de liquide est maintenu dans une double enveloppe thermostatée à une température constante grâce à un bain thermostaté Haak K20/DC5 fixé à 20 °C. Un filtre est placé au fond

de la cellule pour éviter que la poudre ne passe au travers des orifices. L'acquisition des données est faite avec le logiciel Kruss laboratory desktop 3.0 avec une sensibilité de 10^{-4} g.

Comme nous l'avons vu, la constante C est déterminée avec un liquide complètement mouillant ($\theta = 0$), dans notre cas l'hexane.

3.3.2 L'adsorption de gaz ou vapeur

Trois propriétés physiques différentes peuvent être utilisées pour déterminer une isotherme d'adsorption : la pression, la masse de l'échantillon ou le temps de rétention. Chacune de ces propriétés donne lieu à une classe de technique d'analyse, soit les techniques manométrique, gravimétrique ou chromatographique comme nous le verrons par la suite.

3.3.2.1 Manométrie

Lors des analyses par manométrie, la préparation de l'échantillon avant l'analyse est extrêmement importante pour obtenir des analyses reproductibles. Le dégazage permet d'ôter de l'échantillon toutes les espèces physisorbées durant son stockage. Ce dégazage se fait à température contrôlée jusqu'à l'obtention d'un vide stable. D'autre part, la quantité d'échantillon doit être suffisamment importante pour éliminer les erreurs expérimentales. Il est établi qu'il faut avoir au moins 10 m^2 de surface dans la cellule pour l'azote. Lors des premières analyses, en utilisant l'azote comme molécule sonde, nous nous sommes aperçus des différences de masse nécessaires pour pouvoir obtenir des analyses de qualité, du fait des différences de surface disponible à l'interaction entre les échantillons de mannitol ($0,4 - 12 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). De ce fait nous avons choisi de travailler avec l'argon comme molécule sonde présentant un compromis entre l'azote et le krypton qui permet de mesurer des faibles quantités adsorbées ($a_s < 1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). L'argon est un gaz mono atomique, de très faible taille qui à la différence de l'azote possède un moment quadrupolaire nul (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999). Il faudra souligner, que les appareils actuellement disponibles permettent de mesurer à l'azote des surfaces aussi faibles que $0,01 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, à condition d'utiliser une masse suffisante de poudre, ce qui n'était pas possible avec notre appareillage.

Les analyses sont réalisées dans un appareil ASAP 2010 (Accelerated Surface Area Porosimetry Analyzer) de Micromeritics. Avant chaque mesure, les échantillons subissent un dégazage sous vide à 50°C pour désorber toute impureté et/ou traces d'humidité se trouvant à la surface. Il faut souligner que lors de nos premières expériences, la stabilité du vide n'était pas vérifiée après 3 jours de dégazage. Pour pouvoir atteindre un vide stable, avant chaque analyse, les échantillons ont donc suivi un pré-traitement thermique dans une étuve sous vide à 200 mbar à 50°C pendant 4 heures.

Enfin, l'isotherme d'adsorption d'argon à la surface de l'échantillon est réalisée à la température de l'azote liquide (77 K).

3.3.2.2 Gravimétrie : La DVS

Les méthodes gravimétriques sont basées sur la mesure de la masse de l'échantillon au cours du temps dans des conditions ambiantes fixées. Ainsi, la masse est mesurée au cours du temps en fonction d'un taux d'humidité ou de vapeur organique jusqu'à ce que l'on atteigne un palier dont la détermination est fonction des critères d'équilibre fixés et de la précision de mesure de la masse de l'échantillon.

Les analyses sont réalisées dans un appareil DVS-2 de la société Surface Measurement System, SMS. Expérimentalement, l'échantillon, de masse environ 70 mg, est placé dans une enceinte régulée en température à 25 °C puis il est soumis en continu à un flux gazeux d'azote plus ou moins riche en molécules sondes. La variation de masse de l'échantillon est alors fonction de l'adsorption/désorption de ces molécules sondes à la surface du solide d'étude. La mesure de la quantité de sonde adsorbée est faite avec une microbalance Cahn de résolution, déterminée expérimentalement, à 5 μg près. Les isothermes ont été déterminées en utilisant le n-nonane, l'isopropanol et l'éthanol comme molécules sondes et au moins un cycle d'adsorption/désorption a été étudié pour chaque échantillon. Des paliers d'humidité relative tous les 5 % de 10 à 50 % et tous les 10 % de 50 à 90 % ont été fixés avec un critère d'équilibre de variation de masse établi à 5 μg près pendant 5 minutes, pour chaque pression partielle ($P_i/P_{i,sat}$).

3.3.2.3 Chromatographie : La CGI

Les analyses de chromatographie ont été réalisées avec un appareil appelé SEA, pour Surface Energy Analyser de la société SMS. Chaque échantillon a été placé dans des colonnes pré-silanées de 300 mm de longueur et 4 mm de diamètre intérieur, fermées aux extrémités par de la laine de verre silanisée. Toutes les expériences ont été menées dans les mêmes conditions d'analyse : l'hélium étant le gaz vecteur à un débit de 10 sccm à 0 % HR et à une température de 30 °C. Avant chaque analyse, les colonnes ont été conditionnées à 50 °C pendant 2 heures à 0 % HR.

La détection des sondes se fait par un détecteur à ionisation de flamme, FID. Le volume de rétention mort est déterminé par l'injection du méthane et l'injection d'une série d'homologues chimiques de type alcanes linéaires (undécane, décane, nonane et octane) donne accès à la composante dispersive de l'énergie de surface du solide, γ_s^d .

L'étalement progressif des molécules sondes lors de leur parcours dans la colonne conduit à un pic de forme gaussienne plus ou moins déformé (figure 3.6). Le temps de rétention est déterminé en utilisant le moment de premier ordre, FM (Giddings, 1965).

L'appareil utilisé, possède un système d'injection qui permet de contrôler la quantité de sonde injectée. Pour réaliser l'analyse, un des paramètres à rentrer dans le logiciel est le taux de recouvrement de la surface souhaité, donc il faut connaître la surface spécifique du solide. Le taux de recouvrement, θ_s , est le ratio entre la quantité de

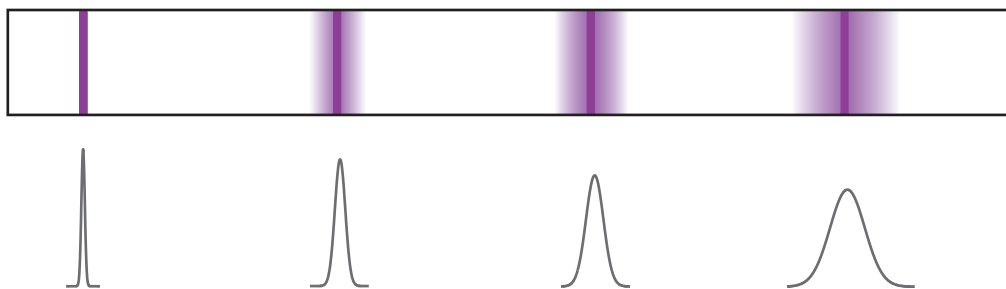


Fig. 3.6 : Schéma d'étalement de la zone chromatographique lors de la migration dans la colonne.

sonde injectée, n_{ads} , déterminée à partir de l'aire du pic de rétention et le nombre de moles dans une monocouche par unité de masse d'échantillon, n_m ($\theta_s = n_{ads}/n_m$) déterminé par la loi BET en utilisant le logiciel Cirrus Plus (version 1.2.3.2 SMS, London).

Lors de nos expériences la démarche suivante a été adoptée :

1. Étude du comportement d'adsorption des échantillons.
2. Détermination de la surface spécifique de chaque solide.
3. Création d'une nouvelle colonne avec une surface disponible d'environ $0,5 \text{ m}^2$.
4. Détermination de l'hétérogénéité de surface.

La première étape a consisté en l'étude des isothermes d'adsorption dans le but de déterminer la région de Henry de chaque molécule sonde utilisée. Cela nous permet de déterminer la région dans laquelle l'énergie de surface du solide peut être liée à un taux de recouvrement où toutes les sondes mises en jeu respectent l'hypothèse de linéarité.

Dans le cas des solvants polaires, des chromatogrammes asymétriques ont été obtenus et les sondes n'ont pas pu être injectées à des très faibles taux de recouvrement ($\theta_s < 0,02$). Comme il n'était pas possible de déterminer le domaine de Henry de ces molécules sondes, seulement les n-alcanes font objet de ce travail.

Dans l'étape 2, en vue de déterminer la surface spécifique de chaque échantillon, l'isotherme d'adsorption est déterminée par CGI grâce à l'injection de la sonde nonane. Dans la littérature, la sonde n-octane est classiquement utilisée mais dans le cas du D-mannitol, son temps de rétention est très proche à celui du méthane et donc son volume net de rétention est proche de zero (figure 3.7). En effet, si nous comparons toutes les sondes dans la même échelle il est possible de voir que les pics du méthane et de l'octane ne sont pas séparés. À cet égard, il nous a semblé que la sonde n-octane n'était pas la plus adaptée pour représenter la physico-chimie de l'interaction solide/gaz.

Expérimentalement, les énergies surfaces dispersives de chaque échantillon sont déterminées lors de l'injection du n-nonane à différents taux de recouvrement 0,0004

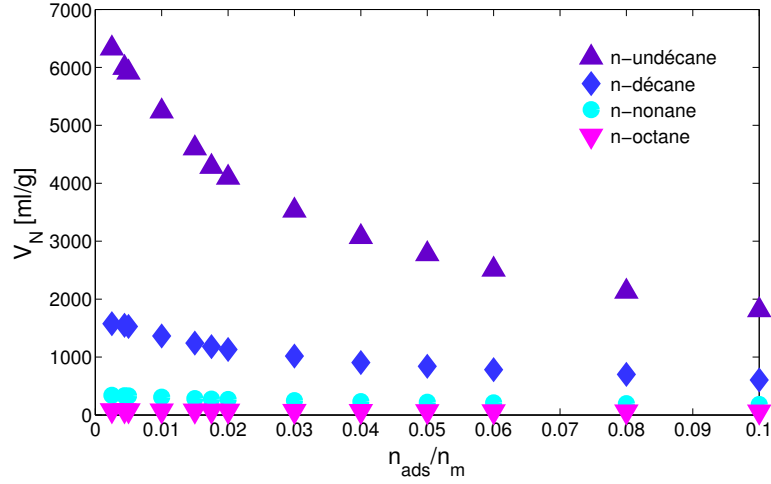


Fig. 3.7 : Étude du volume de rétention des sondes n-octane, n-nonane, n-décane et n-undécane sur la forme α mannitol en fonction du taux de recouvrement (Fig. 3.4, étape 2).

$< \theta_s < 0,3$. Des test permettant de vérifier la cohérence des résultats obtenus par application de la loi BET ont été réalisés pour vérifier les calculs obtenus avec le SEA. Par exemple, dans le domaine de validité de la loi BET, pour chaque point de l'isotherme le terme $N_{ads}(1 - P_i/P_{sat,i})$ doit croître continuellement avec $P_i/P_{sat,i}$ (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999).

Cette étape avait comme but de mieux estimer la valeur de la monouche n_m , dans l'idée de donner un peu plus de sens physique à la valeur "taux de recouvrement".

L'étape 3 est développée dans le but de comparer les différents solides. Une fois la surface spécifique de chaque solide déterminée, de nouvelles colonnes ont été créées avec une surface disponible comprises entre 0,5 et 0,8 m². Cela nous a permis de comparer l'énergie de surface des solides sur des taux recouvrements similaires avec des données obtenues expérimentalement. Le choix de 0,5 - 0,8 m² est un compromis pour les masses d'échantillons nécessaires à la préparation des colonnes. En effet, une masse de 92 mg est nécessaire pour la forme α mannitol, qui a la surface spécifique la plus élevée, à comparer avec 1,39 g pour la forme β qui a la surface spécifique la plus faible.

Finalement, dans l'étape 4, les calculs de γ_s^d sont réalisés selon la méthode de Dorris & Gray et/ou Schultz à des taux de recouvrement définis lors de l'étude de l'isotherme, c'est-à-dire une fois que le domaine de Henry est bien défini (étape 2).

Tab. 3.2 : Surface spécifique [$\text{m}^2.\text{g}^{-1}$] des polymorphes du D-mannitol.

Poudres	Surface spécifique, a_s		
	ASAP - Ar	DVS	CGI - C ₉
Pearlitol 160C	0,41	-	$0,37 \pm 0,01$
Pearlitol 200SD	1,59	C ₇ -0,9	$1,68 \pm 0,03$
forme β	0,39	-	$0,37 \pm 0,01$
forme α	8,40	C ₉ -5,6	$8,54 \pm 0,17$
forme δ	-	-	$1,01 \pm 0,02$

3.4 Résultats et Discussion

3.4.1 Isotherme d'adsorption et surface spécifique

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, la surface spécifique d'un solide, a_s , caractérise la surface de contact entre le solide et son environnement extérieur. Elle est définie par la surface totale accessible à l'adsorbat par unité de masse. La détermination se fait via la mesure de la quantité de sonde adsorbée sur la surface sous forme de monocouche en utilisant le modèle BET.

Pour les analyses DVS, la stabilité de la ligne de base de l'instrument a joué un rôle fondamental parce que dans le domaine des basses pressions partielles ($P_i/P_{i,sat} < 0,3$), les quantités de sondes adsorbées par la surface solide sont dans les limites de détection de l'appareil. En effet, les valeurs d'adsorption étaient très basses, à titre d'exemple pour la forme α pure, l'adsorption était de 1,2 % à des pressions partielles proche de 1, lorsque pour les formes pures β et δ mannitol la quantité adsorbée aux mêmes pressions était inférieure à 0,3 % (figure 3.8). Le même phénomène a été constaté pour des sondes comme l'isopropanol (figure 3.9) et l'éthanol.

Finalement, les analyses DVS ont pu être exploitées seulement pour le lot commercial Pearlitol 200SD et pour la forme pure α mannitol. Les isothermes ont montré un comportement d'adsorption de type II (figure 3.8 et 3.9).

Les résultats obtenus avec l'appareil SEA permettent de calculer la surface spécifique des solides de très faible surface spécifique et présentant une faible capacité d'adsorption avec une quantité importante de points expérimentaux (figure 3.10). Cependant, l'appareil ne permet pas d'avoir une "vision" globale du comportement d'adsorption (jusqu'à θ_s proche de 1) et donc de définir correctement le type d'isotherme.

Les valeurs obtenues par manométrie sont comparables avec celles obtenues par chromatographie (CGI), lorsque les valeurs obtenues par gravimétrie (DVS) sont plus faibles mais du même ordre de grandeur (Tableau 3.2). L'erreur associée à la surface spécifique obtenue par manométrie et DVS est généralement entre 5 et 10 % mais aucune étude n'a été menée pour nos échantillons. L'erreur associée à la surface spécifique obtenue par CGI est déterminé expérimentalement et correspond à 2 % de la valeur.

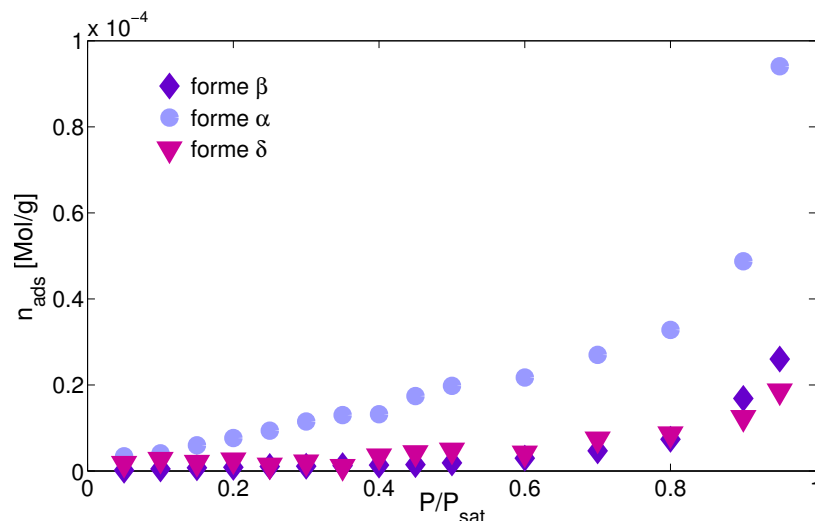


Fig. 3.8 : Isothermes d'adsorption des polymorphes du D-mannitol obtenues par DVS avec le n-nonane comme molécule sonde.

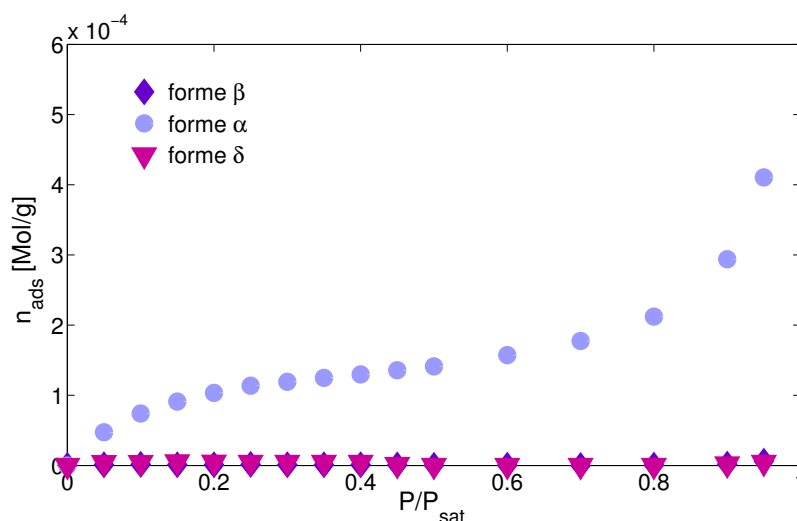


Fig. 3.9 : Isothermes d'adsorption des polymorphes du D-mannitol obtenues par DVS avec l'isopropanol comme molécule sonde.

Dans la figure 3.10 sont illustrées les données obtenues par DVS et CGI pour la forme α mannitol. Il est possible de voir d'une part que les points obtenus en CGI et DVS s'écartent avec l'augmentation de la pression partielle. D'autre part les points expérimentaux utilisés pour la détermination de la surface spécifique par DVS sont au nombre de quatre avec un coefficient de corrélation inférieur à 0,95.

Discussion

La surface spécifique déterminée à partir d'une isotherme d'adsorption est une grandeur thermodynamique et non une propriété géométrique intrinsèque du solide.

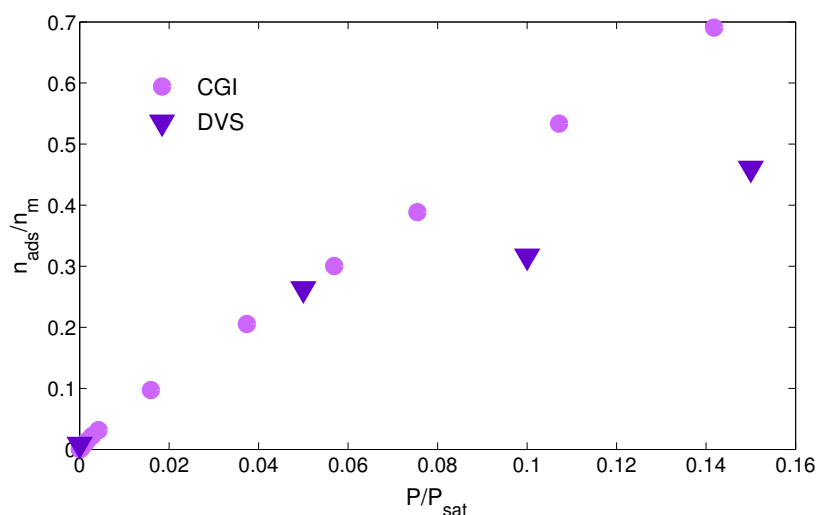


Fig. 3.10 : Comparaison des isothermes d'adsorption obtenues par DVS et CGI pour la forme α mannitol avec le n-nonane comme molécule sonde.

De plus, l'isotherme de sorption dépend de la méthode expérimentale. En effet, une isotherme d'adsorption est le fruit de mesures expérimentales et, en tant que telle, elle n'est pas parfaite. Les différents points mesurés sont fonction de l'estimation que l'on aura pu faire de l'équilibre thermodynamique. Cette estimation dépend fortement des possibilités de l'appareillage utilisé, donc la question reste toujours : *est-on bien à l'équilibre ?*

En CGI, l'équilibre d'adsorption est dû aux forces d'interactions intermoléculaires gaz-solide. L'absence de phénomène cinétique de nature à élargir un pic chromatographique dans la traversée de la colonne, revient à admettre la réalisation de l'équilibre de la sonde entre les phases adsorbée et gazeuse en tout point de la colonne. Cet équilibre est égal à celui obtenu statiquement dans une boîte fermée contenant le solide propre, surmonté d'un gaz où les molécules sondes auront le temps de se répartir d'une façon stable entre les deux phases (Tranchant et al., 1995). Une déformation des pics dans le domaine de Henry pourrait être vue alors comme une perte de cet équilibre tant cinétique que thermodynamique.

Il semble important de remarquer que les solides pharmaceutiques qui nous intéressent ont une surface spécifique comprise entre 0,3 et 10 $\text{m}^2.\text{g}^{-1}$ ce qui est très faible, donc la sensibilité des appareils utilisés est très importante comme nous venons de le voir.

3.4.2 L'énergie de surface

3.4.2.1 La montée capillaire

La première approche pour déterminer l'énergie de surface est réalisée à partir de la mesure d'angle de contact dynamique. L'objectif est d'une part d'évaluer la mouillabilité du mannitol envers différents solvants ce qui nous permettra de définir

Tab. 3.3 : Résumé des résultats d'angles de contact dynamique obtenus par montée capillaire.

Solvants	Angle de contact, θ [°]	
	Pearlitol 160C $C = 3,4 \times 10^{-5}$ [cm ⁻⁵]	Pearlitol 200SD $C = 1,75 \times 10^{-5}$ [cm ⁻⁵]
n-octane	38,0 ± 4,0	-
n-nonane	38,6 ± 3,2	0,0
éthanol	43,1 ± 4,1	26,1 ± 2,5
toluène	41,5 ± 2,8	0,0
dichlorométhane	43,1 ± 4,1	21,0 ± 2,0
1,4-dioxane	47,3 ± 1,6	0,0
diidomethane	76,4 ± 0,7	55,7 ± 2,3
formamide	-	58,5 ± 2,6
éthylène glycol 33%	-	58,5 ± 2,6
eau	79,1 ± 0,3	61,3 ± 3,4

les solvants à utiliser pour les analyses de DVS et CGI et d'autre part d'étudier la valeur de l'énergie de surface obtenue par des techniques basées sur la mesure d'angle de contact.

Pour pouvoir réaliser les études par montée capillaire, nous avons utilisé les lots Pearlitol 160C et Pearlitol 200SD. En effet, ce type d'analyse nécessite une quantité de poudre importante (~ 1 g), donc pour évaluer le comportement de la forme β nous avons utilisé le lot Pearlitol 160C (99 % du β mannitol et 1 % du sorbitol) et pour la forme α le lot Pearlitol 200SD (98,9 % d'un mélange de α et β mannitol plus 1,1 % du sorbitol) pour lesquels nous n'étions pas limités en quantités. Pour déterminer la constante C , nous avons utilisé l'hexane comme liquide parfaitement mouillant. Les résultats d'angle de contact dynamique sont présentés dans le tableau 3.3. Les erreurs associées à chaque mesure sont la déviation standard obtenue sur la base de quatre mesures.

La forme β est partiellement mouillable aux solvants organiques ($\theta > 0$). Ces résultats viennent appuyer ceux obtenus lors du tracé des isothermes d'adsorption par DVS puisqu'ils confirment la faible capacité d'adsorption de la forme β vis à vis des solvants n-nonane et isopropanol en comparaison avec la forme α mannitol (figures 3.8 et 3.9).

Une fois la constante d'appareillage cellule-poudre déterminée, nous utiliserons les modèles de Owens & Wendt et Fowkes pour déterminer l'énergie de surface du solide. Les résultats relatifs à chaque solvant étudié sont consignés dans le tableau 3.4.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les modèles proposés par Fowkes, Owens & Wendt et Raelbe & Kaelbe définissent l'énergie de surface du solide, γ_s , comme la somme d'une composante dispersive, γ_s^d , et une composante polaire, γ_s^{sp} .

En combinant l'équation 1.4.27 page 38 avec l'équation de Young 1.4.12 page 34

nous pouvons déterminer les deux composantes de l'énergie de surface en exploitant l'équation :

$$\frac{\gamma_l(\cos \theta + 1)}{2\sqrt{\gamma_l^d}} = \sqrt{\gamma_s^{sp}} \cdot \sqrt{\frac{\gamma_l^{sp}}{\gamma_l^d}} + \sqrt{\gamma_s^d} \quad (3.4.1)$$

Donc expérimentalement, les mesures d'angle de contact (Tableau 3.3) sont exploitées en traçant le terme $\frac{(1 + \cos \theta)\gamma_l}{2\sqrt{\gamma_l^d}}$ en fonction de $\sqrt{\frac{\gamma_l^{sp}}{\gamma_l^d}}$, ce qui permet les calculs de γ_s^d et γ_s^{sp} à partir respectivement de l'ordonnée à l'origine et de la pente de la régression linéaire (figure 3.11).

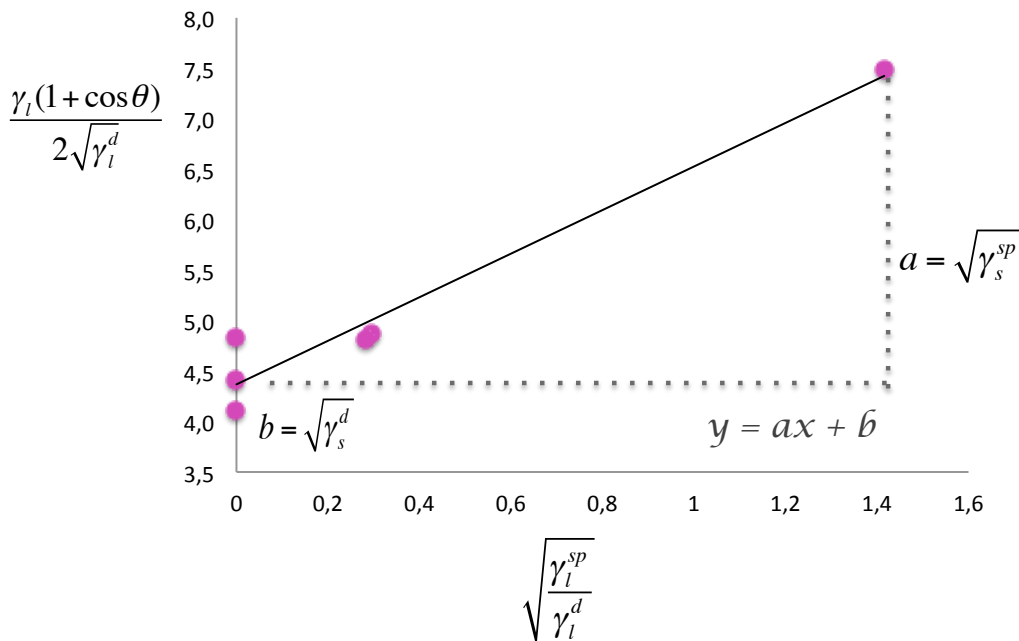


Fig. 3.11 : Détermination de l'énergie de surface avec la méthode de Owens & Wendt pour la poudre commerciale Pearlitol 160C sans les solvants eau et éthanol.

Les valeurs de γ_s présentées dans le tableau 3.4, en utilisant le modèle de Owens & Wendt, ont été déterminées sans les solvants eau et éthanol pour pouvoir améliorer les valeurs du coefficient de corrélation même si elles sont assez basses encore ($R_{160C}^2 = 0,956$ et $R_{200SD}^2 = 0,909$). En effet, il semble que le caractère hydrophile du D-mannitol ne conduise pas à un mécanisme d'interaction de type physisorption mais à une dissolution partielle de la poudre non visible en CGI mais visible en DVS.

Dans les mesures d'angle de contact, le modèle de Fowkes est généralement utilisé avec seulement deux liquides, l'eau et le diiodométhane (Rulison, 1999). Dans le cas des D-mannitols nous avons utilisé le diiodométhane pour le calcul de γ_s^d et l'éthylène glycol dilué à 33 % massique plutôt que de l'eau pure, pour le calcul du γ_s^{sp} .

Tab. 3.4 : Énergie de surface [mJ.m^{-2}] déterminée par montée capillaire pour les deux mannitols commerciaux.

Solide/Modèle	Owens & Wendt			Fowkes		
	γ_s^d	$\gamma_s^s p_s$	γ_s	γ_s^d	γ_s^{sp}	γ_s
Pearlitol 160C	18,7	4,8	23,5	19,5	4,7	24,2
Pearlitol 200SD	27,6	6,1	33,7	31,1	4,2	35,3

Tab. 3.5 : Énergie de surface dispersive [mJ.m^{-2}] des différents lots du D-mannitol et le lot commercial du D-sorbitol (Neosorb P100T).

Poudres	Énergie de surface dispersive, γ_s^d			
	DVS	CGI		
		$\theta_s = 0,04\%$	$\theta_s = 0,6\%$	$\theta_s = 8\%$
Pearlitol 160C	-	70,7	61,6	44,9
Pearlitol 200SD	50	81,8	80,2	54,9
Neosorb P100T	-	45,4	45,1	42,4
forme β	-	40,0	39,6	38,2
forme α	51	74,9	74,0	45,5
forme δ	-	40,3	40,4	38,4

Quelque soit le modèle utilisé, comme nous pouvons le voir dans le tableau 3.4, l'énergie de surface de la poudre commerciale 200SD est plus élevée que celle du Pearlitol 160C.

3.4.2.2 L'adsorption de gaz ou vapeur

Les résultats d'énergie de surface obtenus par les études d'adsorption/désorption de gaz par DVS et CGI sont illustrés sur le tableau 3.5. L'erreur associée aux valeurs d'énergie de surface obtenues par CGI est de 2 %.

Pour étudier l'énergie de surface par DVS, la tension superficielle du solvant doit être considérée. En effet, les molécules de solvant doivent avoir une tension superficielle plus faible que l'énergie de surface du solide (n-hexane $\gamma_s^d = 18,4 \text{ mJ.m}^{-2}$ et n-nonane $\gamma_s^d = 22,7 \text{ mJ.m}^{-2}$). Comme prévu lors des analyses par montée capillaire, du fait de la faible prise en masse des échantillons, seulement la forme pure α et la poudre commerciale 200SD ont pu être analysées par DVS. De plus, en dépit des différences de constitution physique, chimique et morphologique, les deux échantillons montrent un comportement d'adsorption similaire ($\gamma_s^d \sim 50 \text{ mJ.m}^{-2}$).

Choix des molécules sondes

Lors des analyses par CGI, il était fondamental d'avoir une valeur expérimentale du temps de rétention pour chaque molécule sonde, à chaque taux de recouvrement afin d'éviter toute extrapolation dénuée de sens physique. Effectivement, le logiciel fait une extrapolation linéaire de γ_s^d pour les taux de recouvrement pour lesquels il n'y a pas une valeur expérimentale. Ainsi, en raison des limitations du système d'injection de l'appareil utilisé, le n-heptane n'a pas pu être utilisé comme molécule sonde, car il ne peut pas être injecté à des faibles taux de recouvrement $\theta_s < 0,01$. De plus, en terme de rétention, la sonde n-heptane a un temps de rétention très proche de celui du méthane donc, elle n'a pas été retenue. En ce qui concerne la sonde n-undécane, même si elle peut être injectée à des très faibles taux de recouvrement ($\theta_s \sim 0,0001$), elle ne peut pas être injectée à des taux de recouvrement plus élevés que 0,01. De plus, les signaux sont bruités et des problèmes de retour à la ligne de base après l'injection ont été observés. L'utilisation de la sonde n-undécane induit un erreur plus importante exprimée par la diminution du coefficient de corrélation R^2 de la droite des alcanes (étape 3 sur la figure 3.4).

Ainsi, pour étudier l'énergie de surface des polymorphes du D-mannitol, les molécules sondes utilisées sont les n-octane, n-nonane et n-décane. Néanmoins, pour la sonde n-octane, une approximation linéaire (par défaut) a été réalisée pour les faibles taux de recouvrement car elle ne peut pas être injectée à des θ_s inférieurs à 0,001.

Choix du modèle

Pour le calcul de γ_s^d , les modèles de Dorris & Gray et Schultz ont été utilisés. Cependant, pour le modèle de Schultz, des valeurs légèrement inférieures des coefficients de corrélation pour presque tous les échantillons ont été obtenues lors du tracé de la droite des alcanes. Ces résultats sont en accord avec ceux de Ylä-Mäihäniemi et al. (2008). Les auteurs ont attribué ce fait à l'incertitude sur la valeur du diamètre des molécules sondes impliquées dans l'équation de Schultz ; celui-ci est calculé selon l'hypothèse d'une sphère, ce qui est loin d'être le cas des alcanes. D'autre part, ce calcul ne prend pas en compte la dépendance à la température du diamètre. Cependant, sur les échantillons de mannitol étudiés, les différences entre les deux modèles n'ont pas été aussi importantes que celles trouvées par ces auteurs.

Domaine de Henry

Dans le domaine de la CGI-DI, de très faibles quantités de molécules sondes sont injectées de manière à pouvoir négliger les interactions sonde-sonde et l'adsorption suit la loi de Henry. Les chromatogrammes ont une forme gaussienne et le temps de rétention est indépendant de la quantité de sonde injectée. Lors de nos premiers essais sur un chromatographe non équipé d'un système de contrôle du volume de sonde injectée, le rôle essentiel joué par ce volume a été très vite mis en évidence, même en injectant des très faibles quantités des molécules sondes, la valeur du γ_s^d variait avec la quantité de sonde injectée.

En effet, dans le cas des échantillons de faible surface spécifique, la monocouche peut être facilement remplie ($\theta_s=1$). De ce fait, un contrôle précis de la quantité de sonde injectée est essentiel pour l'étude de l'énergie de surface dans la région de Henry.

La plupart des auteurs définit la zone de dilution infini à $P_i/P_{sat,i}$ de l'ordre de 0,03 sans vérifier les limites du domaine de Henry. Lors de nos premières analyses, du fait de la forte dépendance entre l'énergie de surface et le volume d'injection, la région de Henry a été définie pour chaque solide et pour chaque molécule sonde mise en jeu. Le critère choisi a été la linéarité de l'isotherme d'adsorption, avec un coefficient de corrélation $R^2 > 0,999$.

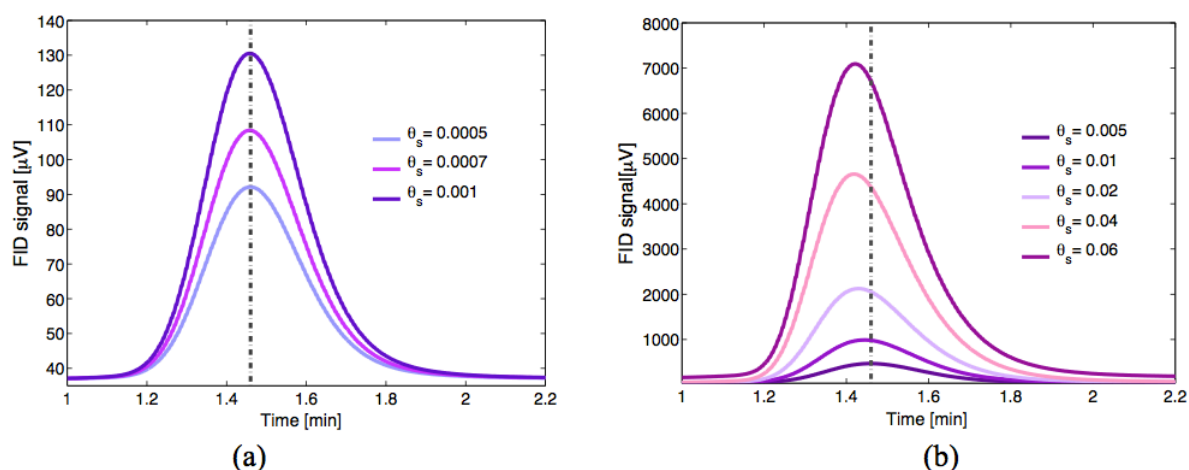


Fig. 3.12 : Étude dans le domaine de Henry des chromatogrammes du β mannitol à différents taux de recouvrement, en utilisant le n-nonane comme molécule sonde.

Expérimentalement, pour la plupart des échantillons de D-mannitol, la région de Henry est composée de deux zones. La première est caractérisée par des chromatogrammes présentant une forme gaussienne et par le fait que le temps de rétention est indépendant de la quantité de sonde injectée (figure 3.12.a). Néanmoins, cette région est limitée à des très faibles taux de recouvrement pour les formes pures δ et β mannitol ($\theta_s < 0,001$). La deuxième région est caractérisée par une diminution du temps de rétention net en incrémentant le volume de l'injection (figure 3.12.b). Pour la forme α mannitol, la première zone n'a jamais été atteinte. Autrement dit, le temps de rétention n'est jamais constant si faible le volume de sonde soit-il. Ce comportement atypique de la forme α peut être attribué à l'hétérogénéité de la surface et à la force des interactions intermoléculaires en jeu.

Il semble important de mettre en évidence les difficultés rencontrées lors de la détermination du domaine de Henry. En effet, pour les solides qui présentent des interactions de London élevées, comme le α mannitol, l'allure de l'isotherme peut être bien décrite à des θ_s inférieurs à 30 %. Au contraire pour des solides qui développent des faibles interactions, comme les β et δ mannitols, une grande précision et un contrôle de la quantité de sonde injectée sont fondamentaux pour déterminer le domaine de linéarité, autant qu'un nombre suffisant de points expérimentaux.

Énergie de surface à très faibles taux recouvrement

La forme α est la plus active avec une énergie de surface dispersive de $74,9 \text{ mJ.m}^{-2}$ à $\theta_s = 0,04 \%$ (tableau 3.5). Ces résultats mettent en évidence le potentiel de cette forme pour des formulations d'inhalateurs à poudre sèche (DPI) ou pour la fabrication de particules respirables de principe actif. En effet, de nos jours, il est connu que les propriétés de surface jouent un rôle fondamental dans l'interaction principe active/support. Tang et al. (2009) ont étudié par CGI l'énergie de surface de différents lots de D-mannitol pour expliquer sa performance comme aérosol. Les auteurs ont conclu que les poudres qui possèdent une énergie de surface plus élevée peuvent conduire à une amélioration de la fraction inhalable de la molécule active. Le lot plus énergétique, en surface, obtenu par les auteurs était composé d'un mélange de α et β mannitol. Nos résultats permettent d'attribuer cette valeur élevée de γ_s^d à la présence de la forme α , qui génère des poudres plus cohésives et adhésives. En outre, comme nous l'avons constaté lors de nos mesures, la présence de la forme α dans la poudre commerciale Pearlitol 200SD (mélange de α et β mannitol) semble être à l'origine de la valeur élevée du γ_s^d de cette forme ($81,8 \text{ mJ.m}^{-2}$).

Actuellement, le transporteur le plus utilisé est le α -lactose monohydrate qui possède une énergie de surface de γ_s^d égale à 40 mJ.m^{-2} à $P_i/P_{sat,i}$ inférieur à $0,04$ (J. Heng et al., 2006). Néanmoins, il a été montré que le lactose en tant qu'excipient peut favoriser la dégradation chimique de certains principes actifs (Guenette et al., 2009). Ainsi la forme α -mannitol ayant une énergie de surface élevée, un faciès bien défini en forme d'aiguille et une certaine stabilité à température ambiante, est un bon candidat en tant que bronchoconstricteur ou en tant que transporteur dans des formulations DPI. De plus, la forme α semble être la plus intéressante du point de vue de la compression directe lors de la mise en forme des médicaments destinés à la voie orale (Bauer, 2004).

La forme stable β mannitol a un comportement très similaire à celui de la forme δ avec des valeurs de γ_s^d proches de 40 mJ.m^{-2} à $\theta_s = 0,04 \%$, valeurs moins élevées que celle de la forme α . Lors des analyses par DVS, dû à la faible adsorption aux faibles pressions partielles (figure 3.10), des doutes ont surgi sur le type d'isotherme d'adsorption de ces solides (II ou III). Malheureusement, les études menées par CGI ne permettent pas de confirmer (ou infirmer) ces doutes. Les différences de surface spécifique ($1,01 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ pour le δ et $0,37 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ pour le β) mais le comportement d'adsorption similaire entre ces deux solides montrent que la contribution des sites énergétiques présents sur le solide peut être plus important que la surface disponible.

Un autre point important est qu'il existe des différences importantes, aux très faibles taux de recouvrement ($\theta_s < 0,6 \%$), entre la forme β pure et la forme commerciale Pearlitol 160C. Ces différences peuvent être attribuées à la morphologie des particules. La forme recristallisée semble être plus "homogène" (figure 2.16.a page 75) que la forme commerciale (figure 2.15.a page 74), les anisotropies présentes dans la poudre commerciale pouvant être "vues" comme des sites de haute énergie. L'influence du sorbitol dans la poudre commerciale n'a pas pu être quantifiée par CGI. Des analyses DSC réalisées sur le lot Pearlitol 160C ont mis en évidence que la poudre est composée de α -sorbitol lorsque la forme commerciale étudiée Neosorb P100T est constitué

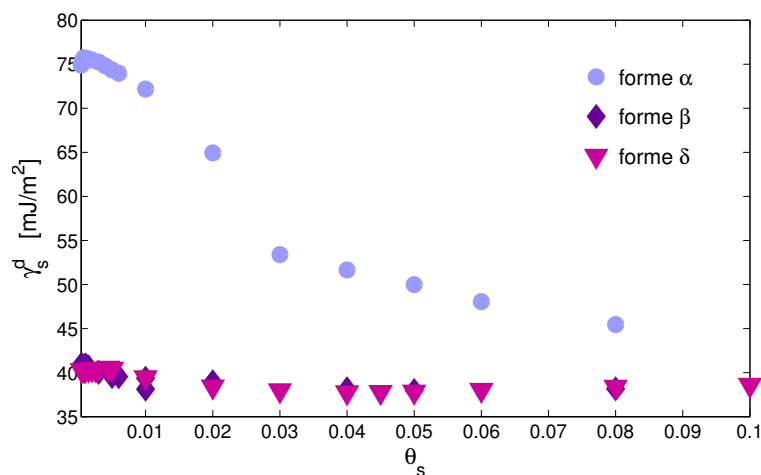


Fig. 3.13 : Analyse d'hétérogénéité de surface de polymorphes du D-mannitol en utilisant le modèle de Dorris & Gray.

majoritairement de la forme stable γ -sorbitol (Nezzal et al., 2009).

La valeur de γ_s^d obtenue pour la forme β est en accord, mais inférieure, à celle obtenue par Ho, Hinder et al. (2010) via la mesure de l'angle de contact sur un macro cristal en utilisant le modèle de Owens & Wendt. Nos résultats sont plus en accord avec le γ_s^d de la face moins énergétique (0 1 1) déterminé à 39,5 mJ.m⁻² plutôt qu'avec le γ_s^d de la face la plus active (0 1 0) déterminé à 44,1 mJ.m⁻².

Hétérogénéité de surface

Pour fixer le taux de recouvrement limite à étudier par CGI, deux critères ont été examinés. Le premier critère est basé sur l'étude du domaine de Henry en considérant l'isotherme d'adsorption de chaque molécule sonde utilisée lors des analyses. En effet, les taux de recouvrement exploités en DI sont limités à la partie linéaire du domaine de Henry. Le deuxième critère décrit et utilisé par Ylä-Mäihäniemi et al. (2008), consiste à étudier le coefficient de corrélation de la droite des alcanes (figure 3.4, étape 3). Pour les deux droites étudiées, isotherme et droite des alcanes, un coefficient de corrélation supérieur ou égal à 0,999 a été fixé. Il s'avère que pour certains solides, les deux critères sont en bon accord. Pour d'autres, le deuxième critère conduit à des taux de recouvrement supérieurs à ceux obtenus en considérant le domaine de Henry. À titre d'exemple, dans le cas du β mannitol, le domaine de Henry est limité à des taux de recouvrement inférieurs à 10 % de la surface lorsque des R^2 pour la droite des alcanes supérieurs à 0,999 ont été obtenus pour des θ_s allant jusqu'à 40 %.

Au final, nous avons gardé comme taux de recouvrement limites ceux obtenus lors de l'analyse de l'isotherme d'adsorption.

En analysant l'hétérogénéité de surface des formes polymorphes du D-mannitol (figure 3.13), nous pouvons voir que la forme α est la plus hétérogène des trois formes

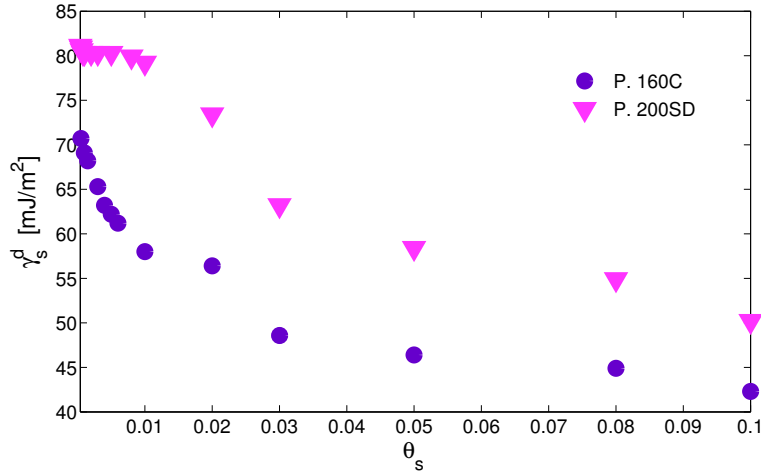


Fig. 3.14 : Analyse d'hétérogénéité de surface des lots commerciaux Pearlitol 160C et Pearlitol 200SD, en utilisant le modèle de Dorris & Gray.

avec des valeurs de γ_s^d allant de 74,9 à 45,5 mJ.m⁻² pour des θ_s entre 0,04 % et 8 %. Les formes β et δ ont un comportement d'adsorption similaire (vers 40 mJ.m⁻²) et beaucoup plus homogène que celui de la forme α .

Dans le cas de la poudre commerciale Pearlitol 160C, tout d'abord les valeurs de γ_s^d très élevées que nous avons obtenues à des θ_s inférieurs à 1 % n'ont jamais été signalées dans la littérature (figure 3.14). Ces résultats montrent l'importance de contrôler le volume injecté pour accéder aux sites les plus énergétiques (Cares-Pacheco et al., 2014).

Pour des θ_s plus élevés, de 3 %, nos résultats sont similaires à ceux de Ho, Hinder et al. (2010) ($\gamma_s^d = 49,5$ mJ.m⁻²) et à ceux de Saxena et al. (2007) qui utilise un chromatographe sans contrôle du volume injecté ($\gamma_s^d = 48,2$ mJ.m⁻² à $P_i/P_{sat,i} \sim 0,03$). Ces derniers ont aussi déterminé l'énergie de surface du β mannitol via la modélisation moléculaire. Ils ont obtenu un γ_s^d de 56,2 mJ.m⁻² pour le plan cristallin (0 2 0) et un γ_s^d de 55,3 mJ.m⁻² pour le plan (1 1 0). Cependant, nous n'avons jamais obtenu expérimentalement ces valeurs, si élevées, pour la forme β pure (après recristallisation).

Les deux formes commerciales utilisées se révèlent plus hétérogènes et plus énergétiques que les formes polymorphes β et α mannitol à des faibles taux de recouvrement (figures 3.13 et 3.14). Néanmoins à des taux de recouvrement de 8 % l'énergie de surface des lots 160C et 200SD est similaire à celle des formes pures. Cette hétérogénéité énergétique des formes commerciales peut être attribuée à la morphologie des particules, les formes pures β et α mannitol semblent être plus homogènes. En effet, comme nous l'avons dit, les anisotropies morphologiques du solide peuvent être "vues" comme des sites de haute énergie et donc influencer la valeur de γ_s^d à des faibles taux de recouvrement.

Discussion

Les analyses d'énergie de surface au travers des études d'angle de contact dynamique nous ont donné une idée globale sur la mouillabilité du solide et donc ont contribué à définir les solvants d'intérêt pour les études de DVS et CGI.

Les valeurs d'énergie de surface obtenues pour les poudres commerciales par montée capillaire ont été inférieures à celles obtenues par DVS et CGI. Tout d'abord il faut souligner que lors du calcul de γ_s^d par angle de contact dynamique on suppose P/P_0 proche de 1, ce qui n'est absolument pas le cas de la CGI-DI ($P/P_0 < 0,2$) ni le cas en DVS pour laquelle le calcul du γ_s^d est fait en prenant compte toute la gamme de P/P_0 jusqu'aux valeurs proches de 1. Donc, les différences entre le γ_s^d obtenu par montée capillaire, DVS et CGI sont attribuées aux conditions d'analyse.

Néanmoins, les résultats obtenus par montée capillaire, beaucoup plus faibles, peuvent aussi être attribués aux problématiques classiques de ce type de mesures d'angle dynamique, telles que la surestimation de l'angle de contact due au flux de pénétration inégal du liquide dans le lit de poudre, l'absorption des solvants, entre autres. Ces problèmes peuvent se refléter dans les faibles valeurs de coefficient de corrélation obtenues pour les modèles étudiés Owens & Wendt et Fowkes ($R^2 < 0,96$).

En analysant les données obtenues par CGI dans le domaine de Henry (tableau 3.5, figure 3.13), nous pouvons voir que l'énergie de surface de la forme α mannitol varie entre 74,9 et 45,5 mJ.m². Cette dernière valeur est plus proche mais inférieure à celle obtenue par DVS, $51,4 \pm 2,9$ mJ.m². Ces résultats sont plus difficiles à expliquer, en effet, dans les analyses réalisées par CGI, l'énergie de surface mesurée se limite à de faibles taux de recouvrement ($\theta_s < 10\%$). Les sites les plus énergétiques contribuent majoritairement à cette valeur de γ_s^d (équ. 3.2.1). L'énergie déterminée en DVS est le résultat de l'exploitation de la totalité de l'isotherme et donc tous les sites énergétiques contribuent à cette énergie. Ainsi, dans le cas d'un solide hétérogène, on peut s'attendre à une énergie de surface plus faible en DVS que celle mesurée en CGI à des faibles taux de recouvrement, contrairement à ce que nous avons observé sur le mannitol.

Le système d'injection de l'appareil utilisé permet de contrôler la quantité de sonde injectée et de plus permet d'injecter de très faibles quantités de celle-ci. Ce point a été fondamental pour nos travaux, parce qu'il nous a permis de déterminer la région de Henry pour des solides avec une faible surface spécifique. Néanmoins, d'un point de vue critique, il y a certains points qui ne peuvent pas être négligés lors de la détermination d'une énergie de surface avec cet appareil. Le premier est que le taux de recouvrement de la surface, θ_s , est une valeur moyenne qui donne l'idée que les molécules sont réparties de manière homogène sur la surface du solide. Cela ne reflète pas la physique d'interaction en raison de la nature du processus d'élution chromatographique (Giddings, 1965). Le second, plus critique, est que tout calcul doit être fait dans le domaine linéaire de l'isotherme d'adsorption. En effet, toutes les hypothèses thermodynamiques qui permettent de relier l'énergie libre d'adsorption, g_{ads} , à un volume de rétention, V_N , reposent sur la validation de l'hypothèse d'idéalité (gaz parfait) et sur l'hypothèse de linéarité à savoir que le

coefficient K est indépendant de la concentration de sonde (équ. 3.2.19). De plus, les modèles physiques de Dorris & Gray et Schultz, qui permettent d'accéder à l'énergie de surface du solide, doivent être appliqués dans une région où les interactions sonde-sonde sont négligeables (isothermes de type II, IV et V). À ce titre, la détermination de la région de Henry prend toute son importance. Un nombre non négligeable de données expérimentales est donc nécessaire aux faibles $P_i/P_{sat,i}$ (figure 3.4, étape 1).

Un autre point qui doit être pris en compte, c'est que ces deux modèles sont également basés sur l'hypothèse d'homogénéité de la surface donc un seul type de site d'interaction est attendu. En acceptant que les solides sont de nature hétérogène et que la variation du temps de rétention dans le domaine de Henry est due à une surface multi-sites, il semble nécessaire de souligner que la valeur de γ_s^d attribuée à chaque taux de recouvrement ne correspond pas à une valeur moyenne de l'énergie des sites "visités" par les molécules sondes mais qu'elle est spécifique d'un taux de recouvrement. Une interprétation de ces valeurs numériques doit être effectuée en ayant conscience de toutes ces limites (Cares-Pacheco et al., 2014).

3.5 Conclusions

La plupart des solides que nous avons étudiée n'est pas exploitable par DVS. En effet, en raison de la faible prise en masse aux faibles pressions partielles des formes β et δ mannitol, nous étions dans les limites de détection de l'appareil. Il semble que l'analyse par DVS n'est pas appropriée pour l'analyse de solides de faible surface spécifique et faibles interactions adsorbat/adsorbant. Néanmoins, elle donne une vue globale du comportement d'adsorption entre le solide et les molécules sondes, ce qui permet de déterminer le type d'isotherme.

La CGI à dilution infinie, de part les hypothèses de base, exploite la région de Henry de l'isotherme d'adsorption. Or pour certains matériaux organiques, celle-ci peut être difficile à observer. La surface spécifique du solide et l'intensité des forces d'interaction semblent jouer un rôle clé. En effet, dans le cas des échantillons de faible surface spécifique, la monocouche peut être facilement remplie ($\theta_s=1$). De ce fait, est essentiel un contrôle précis de la quantité de sonde injectée pour l'étude de l'énergie de surface dans la région d'Henry.

Comme nous avons vu, à des taux de recouvrement de 8 %, la valeur de γ_s^d de la forme α obtenue par CGI est plus faible que celle obtenue par DVS. Or, le γ_s^d mesuré en CGI-DI est fortement influencé par les sites les plus énergétiques comme exprimée dans l'équation 3.2.1. Donc en CGI plus le volume de sonde injecté est faible, plus l'énergie mesurée est élevée. Or en DVS, le γ_s^d est une valeur moyenne qui prend en compte tous les sites d'adsorption. Logiquement on s'attend à une valeur de γ_s^d obtenue en DVS inférieure à celle de la CGI-DI. Ce résultat, inattendue, peut être attribué à l'isotherme obtenue par DVS. En effet, elle semble ne pas refléter une situation d'équilibre aux pressions partielles étudiées, des doutes se posent sur la "validité" de la valeur d'énergie de surface obtenue par DVS (figure ??).

Pour étudier l'hétérogénéité de surface en utilisant la théorie de la CGI à dilution infinie, il semble fondamental de déterminer la zone où la loi de Henry s'applique.

En effet, les bases théoriques présentes dans ce chapitre reposent sur trois hypothèses principales : l'absence de phénomènes cinétiques de nature à élargir les pics, l'obéissance de la phase gazeuse aux lois de gaz parfaits (hypothèse d'idéalité) et à la proportionnalité des concentrations de sonde dans les phases adsorbée et gazeuse (hypothèse de la linéarité). Dans le cas du α mannitol, dans le domaine de linéarité défini à partir de l'isotherme, les pics observés sont asymétriques et le temps de rétention dépend du volume injecté, quelque soit ce volume. Autrement dit tout ce qui caractérise le chromatogramme en DI dans le domaine de Henry, (pic symétrique, temps de rétention constant en fonction du volume injecté) n'a jamais été observé avec la forme α mannitol et uniquement jusqu'à des $\theta_s < 1$ % dans le cas de β et δ mannitol.

Une des limites des modèles physiques et mathématiques est qu'ils reposent sur l'hypothèse que les "solides sont isotropes" et donc seulement un type de site d'interaction est attendu. Dans la réalité nous avons vu que les solides sont de nature anisotrope, même à l'échelle nanométrique et il est possible d'attribuer cette dépendance du temps de rétention en fonction de la quantité de sonde injectée à ce caractère anisotrope des solides.

Est ce que cette région appelée, Dilution Infinie est dépendante du temps de rétention ?, avons-nous la technologie nécessaire pour y accéder ? de nouveaux modèles ?

Lors de nos résultats, nous pouvons conclure que pour des solides ayant une faible surface spécifique (surface disponible à l'interaction) et un faible potentiel d'interaction, la région de Henry est très difficile à déterminer ou observer. Donc pour une estimation fiable de l'énergie de surface, un contrôle précis de la quantité de sonde injectée est crucial afin d'obtenir des taux de recouvrement très faibles. Il doit être remarqué qu'une faible surface spécifique n'est pas la seule "raison" de la limitation de la région de Henry ; la force des interactions intermoléculaires gaz/solide et l'hétérogénéité de la surface du solide semblent aussi jouer un rôle plus important.

Même si la théorie de la séparation chromatographique est bien établie (Conder et C. Young, 1979 ; Tranchant et al., 1995), le phénomène chromatographique réel est très complexe lorsque la chromatographie devient un outil pour étudier un solide. Si le solide a une faible surface spécifique et développe de faibles interactions avec son environnement, cas du mannitol, les phénomènes mis en jeu sont loin d'être maîtrisés.

Les résultats obtenus par CGI ont mis en évidence, sans précédent dans la littérature, des différences d'énergie de surface entre les formes α et β mannitol : la forme α s'est révélée être plus énergétique avec un γ_s^d de 74,9 mJ.m² ($\theta_s \rightarrow 0$) tandis que la forme β conduit à une valeur de γ_s^d de 40,0 mJ.m² ($\theta_s \rightarrow 0$) et très similaire à celle de la forme δ (40,3 mJ.m²). Ces résultats expliquent et corroborent l'utilisation de la forme α mannitol en tant qu'inhalateur de poudre sèche, renforcés par sa morphologie en forme d'aiguilles.

Maintenant la question est : ces différences énergétiques entre α et β mannitol, peuvent-elles être attribuées au polymorphisme ou à d'autres facteurs, tels que la taille et les faciès de particules, ces dernières peuvent-elles aussi jouer un rôle sur l'énergie de surface ?

Pour répondre à ces questions, nous avons décidé d'étudier les effets de la taille et du faciès sur l'énergie de surface des polymorphes du D-mannitol, ces résultats sont présentés dans le chapitre suivant.

Effets de la taille et de la morphologie des particules sur l'énergie de surface

4.1 Introduction

Une poudre est un assemblage de particules solides hétérogènes dispersées dans une phase gazeuse entre lesquelles s'exercent des interactions telles que des forces de van der Waals, des liaisons hydrogène, etc. Comme nous l'avons vu lors de ces trois premiers chapitres, le comportement global d'une poudre dépend directement de ces interactions et, comment nous le verrons par la suite, des caractéristiques intrinsèques des particules qui la composent.

Les solides d'intérêt pharmaceutique doivent répondre à des exigences en termes de biodisponibilité, de solubilité et de stabilité. De nos jours, les spécificités requises pour la mise en forme de poudre sont de plus en plus strictes : plage granulométrique resserrée, exigences sur la morphologie et les propriétés de surface du produit. Des procédés de mise en forme et/ou de génération sont mis en œuvre pour répondre au mieux à ces spécificités. Or ces procédés peuvent aussi avoir des influences non désirables sur le solide.

L'objectif de ce chapitre est de montrer s'il existe un lien entre les propriétés de surface mesurées par CGI et deux paramètres en particulier caractérisant la particule, sa taille et sa morphologie. Dans notre démarche, le procédé est apparu alors comme un outil susceptible de modifier ces paramètres. Dans un premier paragraphe, un état de l'art des travaux réalisés en CGI sur des solides d'intérêt pharmaceutique nous éclairera sur ce lien entre propriétés de surface, propriétés physiques du solide (polymorphisme, taille, morphologie, localisation de l'amorphe) et propriétés chimiques. Puis seront présentés succinctement les procédés mis en œuvre pour modifier la taille et la morphologie du mannitol ainsi que les résultats obtenus.

Il faut souligner que le terme "*morphologie*", dans ce manuscrit, est défini comme la forme extérieure du cristal, qui est la conséquence du développement relatif des faces entre elles, donc il est synonyme de faciès.

4.2 La CGI, un outil pour suivre les modifications physico-chimiques de surface : état de l'art

Un PA, seul ou lors de sa formulation en présence d'excipients, au cours de sa mise en forme peut subir l'effet de différentes opérations mécaniques telles que le broyage, le compactage et la compression. Toutes ces opérations apportent de l'énergie au système qui peut se traduire par : une réduction de taille, par la création de zones localisées de haute énergie (défauts cristallins), par un échauffement du solide qui peut conduire à la fusion de certaines entités du mélange et finalement, par une modification de la structure cristalline ou par son amorphisation (Bauer, 2004).

La CGI a été utilisée pour suivre les modifications de surface induites par différents procédés de génération et de mise en forme des solides divisés, dont le broyage qui a suscité le plus d'intérêt. En effet, de nombreux principes actifs ou excipients ont fait l'objet d'études réalisées par CGI afin de mettre en évidence l'influence du broyage sur leurs propriétés de surface. Les auteurs étudient classiquement l'influence du broyage sur les composantes dispersive, γ_s^d , et spécifique, γ_s^{sp} , de l'énergie de surface permettant ainsi la détermination du caractère acide ou basique du solide.

La plupart des solides pharmaceutiques étudiés par CGI présentent une augmentation de l'énergie de surface dispersive, lors du broyage. Cette augmentation est attribuée à une augmentation de la surface spécifique du PA, à la formation de zones de plus haute énergie comme les défauts cristallins et/ou à la formation de l'amorphe. La CGI apparaît alors comme un outil pour mieux appréhender les modifications subies par la surface du solide comme nous le verrons dans les exemples suivants, un récapitulatif est présenté dans le tableau 4.1.

York et al. (1998) se sont intéressés au broyage du dl-chlorhydrate de propranolol. Les auteurs ont mis en évidence qu'une diminution de la taille des particules de 75 à 16,5 μm , génère une première augmentation de 36 % du γ_s^d , allant de 45 à 61 mJ.m^{-2} puis un plateau et enfin une chute du γ_s^d pour les particules plus fines. Lorsque Trowbridge et al. (1998) en étudiant l'influence du broyage à jets d'air sur le paracétamol ont conclu qu'une diminution de la taille des particules de 30 à 10 μm conduit à une augmentation du γ_s^d de 50,9 mJ.m^{-2} à 61,3 mJ.m^{-2} .

De nombreux PA, en particulier les nouvelles générations développées, sont faiblement solubles dans l'eau, ce qui limite leur biodisponibilité. Leur vitesse de dissolution peut être améliorée en diminuant la taille des particules. Le broyage apparaît comme un procédé de réduction de taille permettant d'agir en ce sens. Le broyage est également susceptible d'entraîner des transitions de phases polymorphiques avec passage par des états métastables ou amorphe. Cette dualité amorphisation/transformation polymorphique est directement liée à la nature du solide, mais également aux conditions

de broyage comme le type de broyeur ou le temps d'exposition.

L'IDMC est un antipyrétique et anti-inflammatoire utilisé dans de nombreuses préparations pharmaceutiques, elle présente 4 variétés polymorphiques et une forme amorphe. Selon la température de broyage (inférieure ou supérieure à la T_g) et son intensité la forme γ , la plus stable, peut évoluer vers la forme métastable α ou conduire à l'amorphe (Crowley et Zografi, 2002 ; Desprez, 2004). Ces transformations ont des répercussions en termes de stabilité, morphologie, toxicité, pureté, solubilité et biodisponibilité du PA. Comme l'IDMC est très peu soluble dans l'eau ($0,02 \text{ mg.ml}^{-1}$), la biodisponibilité du produit et son absorption par l'appareil gastro-intestinal peuvent être améliorées par l'utilisation de sa forme amorphe (Hancock et Parks, 2000). Il est donc indispensable de disposer d'outils pour suivre ces éventuelles modifications de surface car ce sont les interactions de surface qui gouvernent les procédés comme la compression ou la granulation lors de la mise en forme du composé. La CGI apparaît alors comme une technique de choix pour répondre à ces besoins.

Lim et al. (2010) ont étudié par CGI la stabilité lors du stockage de deux échantillons d'IDMC amorphe obtenus par deux procédés : le co-broyage et un procédé supercritique de type SAS (sigle de l'anglais Supercritical Anti Solvent). Pour éviter la recristallisation du produit, les deux protocoles utilisent le polymère polyvinylpyrrolidone amorphe, PVP, qui est un stabilisateur largement utilisé pour les dispersions solides. L'analyse par CGI leur a permis de conclure que l'énergie de surface dispersive du γ -indométacine est de $50,1 \text{ mJ.m}^{-2}$, celle du PVP est de $38,5 \text{ mJ.m}^{-2}$ alors que celles des amorphes générés par co-broyage et SAS du mélange IDMC/PVP (60/40 m/m) sont de $45,4$ et $42,3 \text{ mJ.m}^{-2}$ respectivement. Même si ces différences ne semblent pas significatives, lors du stockage, l'amorphe généré par le procédé SAS est plus stable au cours du temps et le reste pendant 6 mois avec une humidité relative de 75 %.

Planinsek et al. (2010) ont quantifié le taux d'amorphe formé en fonction du temps de broyage de la forme stable de l'IDMC. La comparaison des valeurs de taux d'amorphe mesurées en volume par DSC et en surface par CGI leur a permis de distinguer l'amorphisation en volume de celle en surface. Les auteurs ont déterminé que l'énergie de surface dispersive du γ -indométacine était de $32,2 \text{ mJ.m}^{-2}$ et celle de l'amorphe, généré dans un broyeur à boulets pendant 120 min, de $43,3 \text{ mJ.m}^{-2}$. En étudiant des mélanges physiques de ces deux formes, la quantification du taux d'amorphe par CGI était correcte tant que la quantité d'amorphe restait inférieure à 70 % de la surface totale. Lors des études sur l'influence du temps de broyage, les auteurs ont constaté la sensibilité de la CGI à détecter les défauts cristallins comme sites de haute énergie ($\gamma_{30min.}^d = \gamma_{60min.}^d = \gamma_{amorphe}^d = 43 \text{ mJ.m}^{-2}$). De plus, les auteurs ont étudié le lactose amorphe généré par broyage et par séchage par atomisation. Les résultats obtenus ont mis en évidence l'influence sur la surface du procédé de génération, avec un amorphe plus énergétique lors du broyage ($\gamma_s^d = 41,6 \text{ mJ.m}^{-2}$) que lors du séchage par atomisation ($\gamma_s^d = 37,1 \text{ mJ.m}^{-2}$).

Dû au caractère anisotrope des poudres, l'exposition de nouvelles faces cristallines sous l'effet du broyage modifie le caractère acide/basique du solide en fonction des

groupes fonctionnels présents dans ces plans. L'évolution de l'énergie de surface est directement liée à la nature du solide, mais également aux conditions de broyage comme le type de broyeur ou le temps d'exposition.

Ohta et Buckton (2004) se sont intéressés aux effets du broyage sur le principif actif cefditorène pivoxil. Lors du broyage dans un broyeur à vibration, les auteurs ont constaté une diminution du γ_s^d en fonction du temps de broyage, allant de 52,3 mJ.m⁻² avant broyage à 45,8 mJ.m⁻² après 30 min de broyage. De plus, les auteurs ont mis en évidence une diminution du taux de cristallinité du solide mais aussi une diminution du caractère acide du solide avec une augmentation du caractère basique. Les auteurs attribuent ces évolutions à l'exposition des groupes carbonyles donneurs d'électrons (donc basiques au sens de Lewis) sous l'effet du broyage. La CGI a également permis aux auteurs d'étudier les changements de propriétés acido-basiques à la surface du solide amorphe en fonction du taux d'humidité. Le caractère basique du cefditorène pivoxil diminue fortement entre 0 et 10 % d'humidité relative, en effet l'eau s'adsorberait sur les groupes carbonyles responsables du caractère basique, les rendant inaccessibles aux sondes acides.

Une autre étude a été menée par J. Heng et al. (2006) sur le paracétamol broyé dans un broyeur à boulets. Ils ont mis en évidence le caractère anisotrope du paracétamol. Des mesures d'angle de contact par la méthode de la goutte posée, sur un monocristal de forme I ont permis le calcul de l'énergie de surface en fonction des faces cristallines. La CGI quant à elle, a permis la caractérisation des propriétés de surface du paracétamol sous l'effet du broyage sur des cristaux de différentes fractions granulométriques provenant du broyage. La confrontation de ces deux techniques, angle de contact et CGI, a permis de conclure, que le broyage conduit à une fragmentation selon le plan (0 1 0) et à une augmentation des caractères hydrophobe et basique de la surface à cause du groupe méthyle et du cycle benzène présents dans ce plan.

Chamarthy et Pinal (2008) ont étudié par CGI la nature du désordre induit lors du broyage de la Félopidine et la Griséofulvine. En confrontant les résultats de CGI avec ceux obtenus par d'autres techniques de caractérisation comme la DSC et les DRX, les auteurs ont montré que le broyage génère des défauts cristallins plutôt que l'amorphisation de ces solides. Ils ont observé que les défauts cristallins induits lors du broyage génèrent une augmentation du γ_s^d .

La réduction de taille des particules peut s'avérer nécessaire également pour que le médicament puisse atteindre l'organe cible notamment lors de modes d'administration par inhalation. La voie respiratoire est une des plus anciennes voies d'administration des médicaments. Les premiers reports datent de 2600 avant JC où un empereur de la Chine antique décrit l'utilisation de Ma Huang (*Ephedra sinica*), un des principes actifs les plus anciens du monde, pour traiter l'asthme. En Inde, vers l'an 2000 avant J.C, la médecine Ayurvédique a préconisé l'utilisation de fumées de mélanges d'herbes pour traiter l'asthme et d'autres problèmes pulmonaires.

Le premier inhalateur à poudre sèche a été inventé par le philosophe, mathématicien, physicien, alchimiste, astronome et théologien anglais Isaac Newton en 1864. De nos jours, les inhalateurs à poudre sèche ou DPI sont d'un grand intérêt grâce à l'absence de gaz propulseur et à leur stabilité à l'état solide. La taille du PA est adaptée au site

Tab. 4.1 : État de l'art sur l'étude par CGI de l'influence du broyage sur les propriétés de surface de molécules pharmaceutiques.

Molécule d'étude	γ_s^d	Référence
Sulfate de salbutamol	↗	Ticehurst, R. Rowe et al. (1994) Feeley et al. (1998)
DL-chlorhydrate de propanolol	↗	York et al. (1998)
Paracétamol	↗	Trowbridge et al. (1998) J. Heng et al. (2006)
Cefditorène pivoxil	↘	Ohta et Buckton (2004)
Lactose	↗	Newell et Buckton (2004) Ahfat et al. (2000) Feeley et al. (2002) Thielmann, D. J. Burnett et al. (2007) Fichtner et al. (2008) Shariare et al. (2011) Brum et D. Burnett (2011) Jones et al. (2012)
Griséofulvine	↗	Chamarthy et Pinal (2008)
	↗	Otte et Carvajal (2011)
	↘	Otte, Zhang et al. (2012)
Xinafoate de salmétérol	↗	Feeley et al. (1998) Das et al. (2009)
Félopidine	↗	Chamarthy et Pinal (2008)
Indométacine	↗	Planinsek et al. (2010)
	↗	Lim et al. (2013)
Ibipinabant	↗	Gamble et al. (2012)
Mannitol	↗	Ho, Naderi et al. (2012)
Saccharose	↗	Surana et al. (2003)
	↗	Hasegawa et al. (2009)
	↗	Luner et al. (2012)

d'interaction ciblé dans l'organisme. Pour atteindre le tractus respiratoire inférieur, les particules doivent avoir un diamètre aérodynamique compris entre 0,5 et 5 μm . Les micro-particules du PA sont mélangées à un transporteur de taille plus élevée, communément l' α -lactose monohydrate, dont le rôle est de faciliter l'écoulement du PA. Lors de l'inhalation, le PA se détache du transporteur grâce à l'énergie du flux d'air inspiré, ce qui permet de surmonter les forces d'adhésion entre le médicament et le support. Finalement, le transporteur aura un impact sur les voies respiratoires supérieures alors que les molécules du PA pénètrent dans la partie inférieure du tractus respiratoire (Pilcer et al., 2012).

Comme nous pouvons l'imaginer, les propriétés de surface du transporteur jouent un rôle fondamental dans ses interactions avec le PA. Il semble qu'un transporteur ayant une énergie de surface importante conduira à une amélioration de la fraction respirable du PA. Le succès ou l'échec de la formulation est fortement lié à la nature des propriétés de surface. Ces dernières années, plusieurs études ont été menées sur le lactose, la plupart d'entre elles cherche à caractériser son hétérogénéité de surface et sa morphologie en fonction du procédé de génération ou mise en forme. À titre d'exemple, Feeley et al. (2002) et Shariare et al. (2011) se sont intéressés à l'influence du broyage sur les propriétés de surface du lactose. Lors des analyses CGI, les auteurs ont constaté une faible sensibilité du γ_s^d au broyage. Cependant, l'étude des sondes basiques et amphotères a mis en évidence des modifications subies par les groupements hydroxyles du lactose. Shariare et al. (2011) ont montré l'impact de la micronisation sur les propriétés de surface en fonction de la taille des particules initiales. La surface du lactose micronisé est riche en groupes hydroxyles, néanmoins le caractère acide ou basique de la poudre semble être lié à la taille des particules de départ. Pour les échantillons de taille plus élevée (50 - 100 μm) la micronisation conduit à une augmentation du γ_s^{sp} mesuré avec la sonde basique THF. Dans le cas du broyage des échantillons plus fins (< 20 μm), une augmentation du γ_s^{sp} avec des molécules sondes amphotères comme l'acétone est obtenue.

Newell, Buckton et al. (2001) furent les premiers à illustrer l'apport de la technique pour localiser la formation d'amorphe en surface lors du broyage du lactose. En comparant avec des techniques de mesure en volume comme la DSC, les auteurs ont constaté la localisation de l'amorphe dans la surface et non dans le volume. Les travaux suivants de ces mêmes auteurs ont démontré que les sites de haute énergie ne semblent pas toujours prédominer sur l'énergie de surface du système. En étudiant des mélanges physiques des formes amorphe et cristalline du lactose les auteurs ont constaté que pour les mélanges contenant moins de 5 % m/m d'amorphe, des valeurs de γ_s^d proches de la moyenne pondérée des γ_s^d des formes cristalline et amorphe sont obtenues. Au delà de 15 % de lactose amorphe, les valeurs des mélanges sont influencées par les sites plus énergétiques. La quantification du taux d'amorphe est valable tant que celui-ci reste inférieur à 40 % de la surface (Newell et Buckton, 2004).

Une étude similaire a été menée par Brum et D. Burnett (2011), dans laquelle la quantification du taux d'amorphe a été déterminée en surface par CGI et en volume par calorimétrie en solution. Lors de ces travaux, les auteurs ont établi une courbe de calibration à partir de la variation de l'énergie de surface dispersive de mélanges

physiques de la forme cristalline α -lactose ($\gamma_s^d = 36,6 \text{ mJ.m}^{-2}$) et de lactose amorphe ($\gamma_s^d = 41,5 \text{ mJ.m}^{-2}$) en fonction de la fraction surfacique d'amorphe. Ce dernier est généré par séchage par atomisation avec de l'eau comme solvant. Les résultats de la calibration ont été confrontés aux valeurs théoriques basées sur l'énergie de surface dispersive normalisée, $\gamma_{s_{eff}}^d$. Le modèle physique utilisé pour calculer le $\gamma_{s_{eff}}^d$, est basé sur la somme du travail d'adhésion des composants, pondéré par la fraction de surface de chaque solide présent dans le mélange (Sun et Berg, 2003). Les résultats obtenus expérimentalement ont été en excellent accord avec le modèle prédit. Une fois le modèle physique validé, les auteurs l'ont utilisé pour quantifier le taux d'amorphe généré en surface lors de différents procédés, tels que la micronisation (28 %) et le broyage à boulets (120 %). Les résultats obtenus ont mis en évidence que l'amorphe généré par broyage à boulets a une surface plus énergétique, $\gamma_s^d = 43.1 \text{ mJ.m}^{-2}$, que l'amorphe généré par séchage par atomisation (solide amorphe de référence). Enfin, la confrontation des analyses de CGI et de calorimétrie (mesure d'enthalpie d'immersion) a révélé des différences de distribution de l'amorphe dans la particule. Le broyage dans l'appareil à boulets ainsi que la micronisation conduisent à une amorphisation essentiellement en surface. En effet la mesure de l'enthalpie d'immersion a conduit à 5% et 0% d'amorphe en volume pour le broyage à boulets et la micronisation respectivement.

En conclusion de cette étude bibliographique. Dans le domaine pharmaceutique, la CGI apparaît comme une technique fondamentale pour examiner l'impact sur les propriétés de surface de transformations solide/solide ou de génération de forme amorphe, sous l'effet de différents procédés. La formation de désordre de type défauts cristallins peut aussi être à l'origine de l'évolution de l'énergie de surface. Ces transformations ou création de nouvelles surfaces ont des répercussions sur la stabilité, vitesse de dissolution, morphologie, toxicité, pureté, solubilité et biodisponibilité du principe actif.

La CGI semble aussi un outil performant pour quantifier un taux d'amorphe et le localiser par confrontation avec des techniques de mesure en volume comme la DSC, la calorimétrie d'immersion et la DRX. Enfin elle permet également un suivi des propriétés de surface lors du stockage d'un solide notamment en fonction du taux d'humidité.

Le procédé le plus étudié par CGI dans le domaine pharmaceutique est le broyage. Cette technique a permis de montrer, au travers du suivi des propriétés de surface, que le mécanisme de broyage dépend de la taille des particules et de l'anisotropie interne du cristal. Généralement, le broyage entraîne une augmentation de l'énergie de surface dispersive des solides, interprétée par l'exposition de groupes fonctionnels situés sur les nouveaux plans cristallins, libérés sous l'effet du broyage. Les fractures sont privilégiées au niveau de plans liés par des interactions de plus faible énergie ou par la morphologie des particules. Ces changements de l'énergie de surface peuvent également être attribués à la formation de désordre à la surface et aux transformations solide-solide vers des phases moins stables.

Les conséquences du faciès et des états d'agrégation sur les propriétés rhéologiques, la comprimabilité et la cinétique de dissolution des solides d'intérêts pharmaceutiques sont bien connues (Bauer, 2004). À l'inverse le poids de ces caractéristiques

intrinsèques au solide modifiées par le procédé, sur les propriétés de surface et donc sur son comportement est souvent moins bien identifié. Sous des transformations solide/solide, peut être masquée l'influence de propriétés intrinsèques de la particule comme la taille ou la morphologie. D'autre part, il est difficile, voire impossible de découpler l'influence de chaque caractéristique lorsque plusieurs sont modifiées simultanément par le procédé.

L'objectif de ce qui suit est d'étudier l'influence de la taille et de la morphologie des poudres sur l'énergie de surface liée aux propriétés comportementales de la poudre dans un environnement donné. Les procédés et protocoles mis en œuvre ont été retenus pour leur aptitude à conserver la forme cristalline des différents échantillons de mannitol.

4.3 Procédés de préparation des échantillons

4.3.1 Le séchage par atomisation

Le séchage par pulvérisation ou atomisation, connu depuis le XIX^e siècle, est une technique de mise en forme de solides divisés à partir d'un mélange liquide. La méthode consiste à pulvériser une solution ou suspension sous forme de fines gouttelettes et de sécher celles-ci lors du contact avec un gaz chaud.

Les expériences ont été réalisées à l'aide d'un atomiseur de laboratoire Büchi B-290 équipé d'une buse à double fluide de 0,5 mm de diamètre (figure 4.1, point 2). Cet appareil utilise le principe de séchage à co-courant à savoir que le produit et l'air de séchage s'écoulent dans le même sens. Le débit de la solution aqueuse de mannitol à 10 g.L⁻¹ est fixé à 6 mL.min⁻¹, le débit d'air à 600 NL.h⁻¹ et la température d'entrée de l'air à 120 °C (figure 4.1, point 1). Une fois la solution pulvérisée à travers la buse, le séchage des gouttelettes se fait dans le cylindre de pulvérisation (figure 4.1, point 3). La température en sortie est mesurée par un capteur de température au point de sortie de l'air, relevée à 87 °C. La suite de l'opération consiste à soustraire la poudre sèche du courant gazeux à l'aide d'un cyclone (figure 4.1, point 4) et d'un aspirateur pompant l'air à travers le système, avec un débit de 35 m³.h⁻¹ (figure 4.1, point 6). La poudre est collectée dans un flacon collecteur placé sous le cyclone alors que les particules les plus fines sont récupérées sur un filtre à manche (figure 4.1, point 5). Les échantillons sont alors stockés dans un dessicateur, contenant du gel de silice, sous vide à température ambiante (humidité relative de 6 %).

Ce protocole a été inspiré d'études développées dans les travaux de thèse de Pereira Neto (2014).

4.3.2 Le cryo-broyage

Le broyage de particules est réalisé dans un vibro-broyeur à billes CryoMill de la société Retsch. Le principe du broyage est simple, le bol de broyage contenant

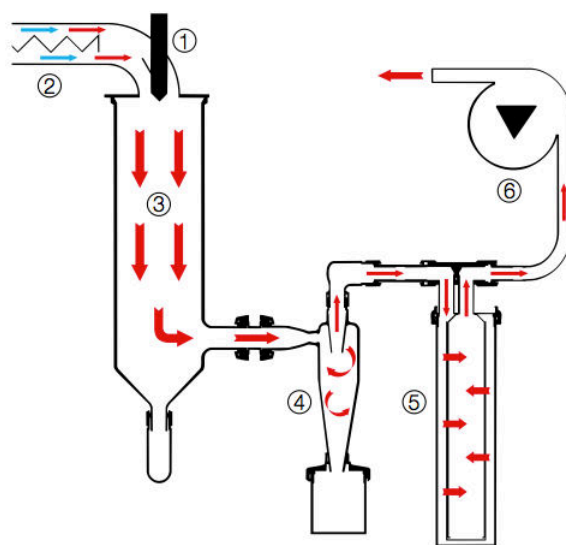


Fig. 4.1 : Schéma de la circulation d'air chaud, flèches rouges, pour le séchage par atomisation à co-courant (documentation Buchi).

l'échantillon et des billes, décrit des mouvements oscillatoires sur un plan horizontal (figure 4.2). À cause de ces mouvements, les billes à l'intérieur du bol, viennent frapper les parois et l'échantillon, entraînant ainsi le broyage du solide. Grâce à un système de refroidissement intégré, le bol de broyage est, avant et pendant l'opération, refroidi à la température de l'azote liquide ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$).



Fig. 4.2 : Dessin explicatif du cryobroyeur utilisé lors de nos expériences (documentation Retsch).

Lors de nos expériences, nous avons utilisé des bols de 5 mL contenant chacun une bille de 5 mm de diamètre, le bol et la bille étant en acier inoxydable. Les échantillons, d'une masse voisine de 100 mg, ont été broyés pendant 4 cycles de 10 min à 25 Hz chacun, séparés par des intervalles de 0,5 min à 5 Hz.

4.4 Résultats et Discussion

Pour les analyses des propriétés de surface par CGI et DVS, nous avons utilisé le même protocole que celui décrit précédemment (sections 3.3.2.3 page 92 et 3.3.2.2 page 92). La surface spécifique, a_s , pour tous les échantillons analysés est déterminée par CGI.

4.4.1 Influence de la taille

Le premier paramètre que nous avons décidé d'étudier est la taille des particules. Nous avons regardé l'influence de la taille sur l'énergie de surface mesurée par CGI. Pour ce faire, nous avons choisi le tamisage comme méthode de production de différentes classes granulométriques. En effet, le tamisage permet d'éviter des modifications à l'échelle des particules, ce qui peut être le cas lors de la préparation de classes granulométriques par broyage. Le tamisage nécessitant des quantités de poudre importantes, supérieures à 20 g, nous avons décidé d'utiliser la poudre commerciale Pearlitol 160C, représentative de la forme stable β mannitol. Le tamisage de 25 g de Pearlitol 160C (99 % du β mannitol et 1 % de sorbitol) a été réalisé pendant toute une nuit. Trois tamis ont été utilisés pour préparer trois différentes classes granulométriques : 160 à 100 μm correspondant à ~ 18 % de la masse totale, 100 à 40 μm correspondant à ~ 63 % et < 40 μm correspondant à ~ 10 % de la masse de départ. Les colonnes ont été remplies de façon à avoir 1 m^2 de surface disponible par classe granulométrique.

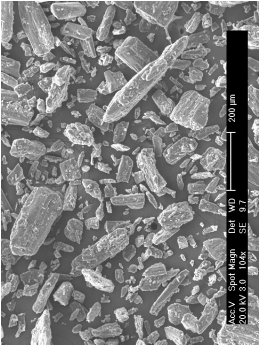
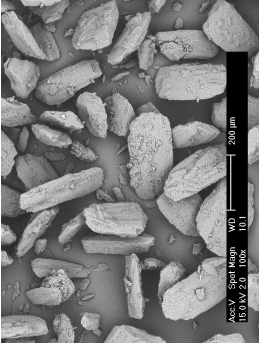
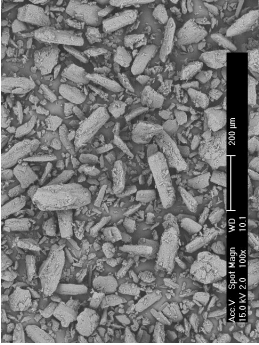
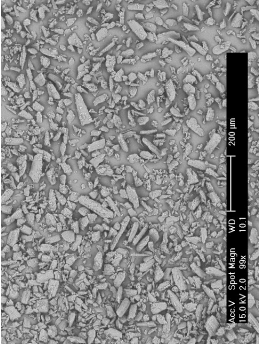
Les résultats des analyses de taille (banc optique, PVS 830), morphologie (MEB), surface spécifique et énergie de surface (CGI), sont regroupés dans le tableau 4.2.

Comme on peut le voir sur les micrographies MEB, les particules de Pearlitol 160C sont de forme allongée (tableau 4.2). Cette morphologie leur permet de passer à travers des tamis d'ouverture inférieure à leur longueur (mais supérieure à leur petite dimension). Il en résulte une différence entre les tailles annoncées par tamisage, et celles observées et mesurées par MEB et par le banc optique PVS 830. En effet, les mesures faites par analyse d'images sur ces observations donnent plus d'importance à la longueur des particules que l'évaluation de la taille faite par tamisage.

Le tamisage n'étant pas parfait, il est donc difficile de donner des conclusions reliant l'effet de la taille à l'énergie de surface du solide. Néanmoins, quelques observations peuvent être effectuées.

Les petites particules semblent contribuer à augmenter l'énergie de surface dispersive aux faibles taux de recouvrement (0,04 %) puisque celle-ci passe de 62,5 mJ.m^{-2} pour la classe 160-100 à 74,2 mJ.m^{-2} pour la classe inférieure à 40 μm . Enfin, le lot 100 - 40 μm est celui qui possède le comportement en terme d'énergie de surface le plus proche de celui de la poudre avant tamisage. Ceci peut être attribué au fait que cette plage granulométrique représente 63 % en masse de la poudre de départ. Les photos MEB du lot 100 - 40 μm et de la poudre non tamisée montrent des tailles de particules semblables, de plus les analyses par CGI montrent des surfaces spécifiques identiques.

Tab. 4.2 : Étude de l'influence de la taille sur l'énergie de surface, à partir de la poudre commerciale Pearlitol 160C.

Tamis	sans	160 - 100 μm	100 - 40 μm	< 40 μm
Morphologie				
Taille [μm]	$D[4, 3]$ 57 $D[v, 0.1]$ 12 $D[v, 0.5]$ 64 $D[v, 0.9]$ 250	$D[4, 3]$ 99 $D[v, 0.1]$ 22 $D[v, 0.5]$ 66 $D[v, 0.9]$ 211	$D[4, 3]$ 52 $D[v, 0.1]$ 21 $D[v, 0.5]$ 34 $D[v, 0.9]$ 117	$D[4, 3]$ 40 $D[v, 0.1]$ 20 $D[v, 0.5]$ 28 $D[v, 0.9]$ 53
$a_s - C_9$ [$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$]	0,37	0,26	0,37	0,78
Domaine de Henry	$0,0004 \leq \theta_s \leq 0,1$	$0,0004 \leq \theta_s \leq 0,1$	$0,0004 \leq \theta_s \leq 0,14$	$0,0004 \leq \theta_s \leq 0,01$
$\gamma_s^d \pm 2 \%$ [$\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$]	70,7 - 42,3	62,5 - 48,9	69,4 - 39,5	74,2 - 59,8

L'analyse des particules inférieures à 40 μm met en évidence les limitations de l'utilisation du domaine de Henri (souligné en vert, tableau 4.2).

4.4.2 Le séchage par atomisation

Deux lots de poudre ont été générés par séchage par atomisation à partir de la poudre commerciale Pearlitol 160C et de la forme β pure obtenue par cristallisation par effet antisolvant. Les échantillons issus du séchage par atomisation ou spray drying en anglais seront identifiés par la suite avec les lettres SD.

Lors des analyses DRX, les diffractogrammes ont montré que le séchage par atomisation préserve la forme polymorphe stable β du mannitol (figure 4.3). La raie à 17,3 °C peut être attribuée à la présence, en très faible quantité de la forme α , néanmoins aucune des autres raies caractéristiques de ce polymorphe n'a été observée. Les différences d'intensité des raies entre les diffractogrammes des produits atomisés et la forme β mannitol initiale peuvent être attribuées aux différences de morphologie entre les échantillons.

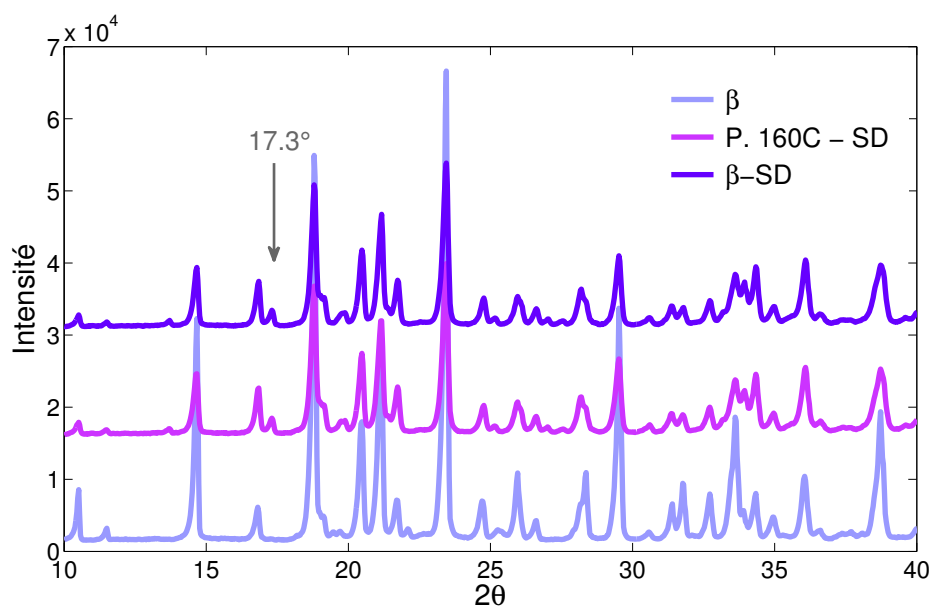


Fig. 4.3 : Diffractogrammes obtenus après séchage par atomisation de la forme commerciale Pearlitol 160C et la forme pure β mannitol.

Des études sur le procédé de séchage par atomisation du D-mannitol ont été menées dans la littérature. Maas et al. (2011) ont mis en évidence que des températures en sortie en dessous de 90 °C génèrent principalement du β mannitol et de petites quantités de la forme α (vers 5 %). Des températures en sortie allant jusqu'à 140 °C génèrent une augmentation de la concentration de la forme α dans le solide (entre 5 et 15 %). Néanmoins, dans nos expériences, avec une température de sortie de 87 °C, les analyses par DSC et spectroscopie Raman n'ont pas corroboré la présence du α mannitol dans les échantillons atomisés.

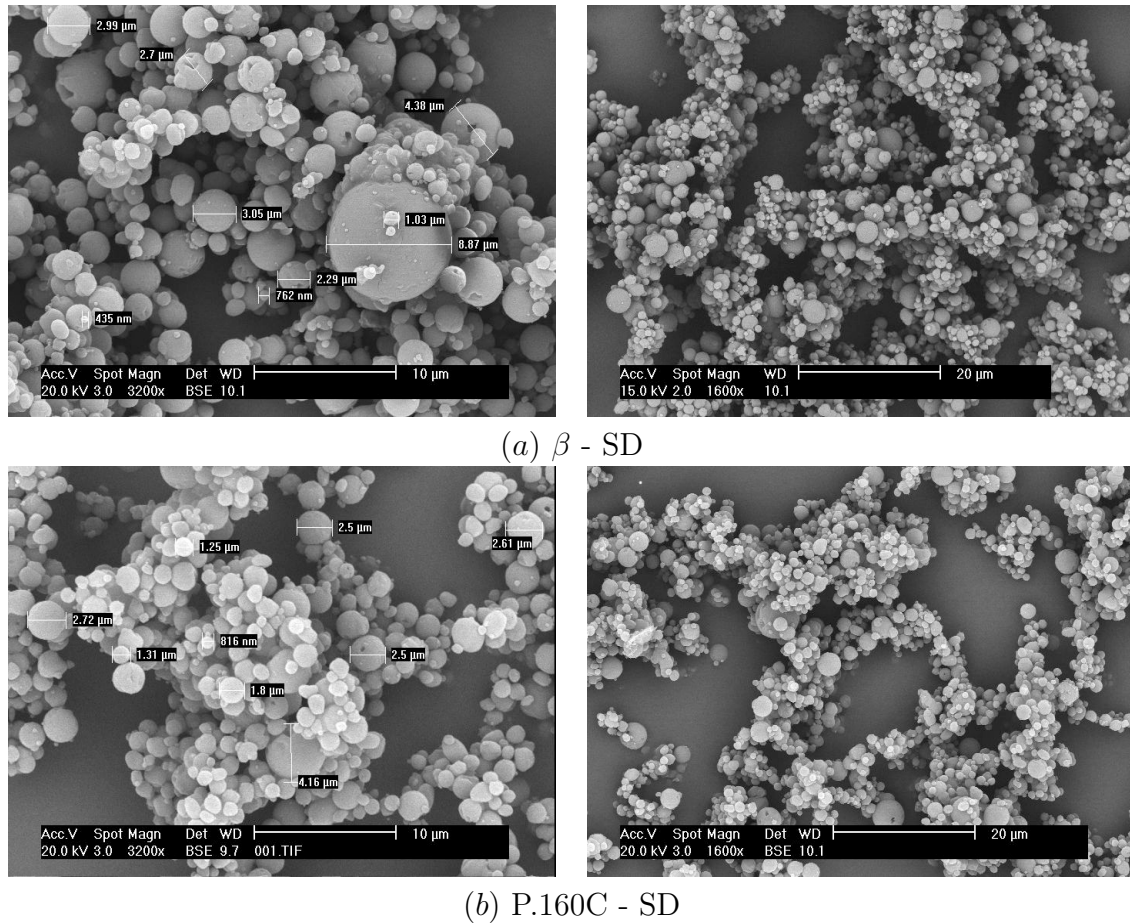


Fig. 4.4 : Caractérisation par MEB de la forme β - SD et de la poudre commerciale P. 160C - SD (SD après séchage par atomisation).

La taille et la morphologie

Les poudres générées par séchage par atomisation sont homogènes d'un point de vue microscopique en taille et en morphologie. Les particules se présentent sous forme de sphères, classiquement obtenues par ce procédé. Néanmoins, il faut souligner que ces belles "sphères", observées à une échelle comprise entre 10 et 20 μm , possèdent en fait des nanorugosités et elles ne sont pas tout à fait lisses en surface à une échelle plus importante (Maas et al., 2011). Les tailles observées par MEB sont comprises entre une centaine de nanomètres et quelques micromètres (figure 4.4).

Les analyses d'image obtenues avec le banc optique PVS830 ne peuvent pas être utilisées pour l'analyse de taille des échantillons atomisés. L'objectif le plus puissant de l'appareil, "zoom 5", permet d'analyser une plage granulométrique entre 100 et 1,7 μm avec une résolution de 3 μm . Cette configuration ne permet pas de mesurer les particules inférieures au micromètre, qui semblent être nombreuses selon des analyses MEB (figure 4.4). De plus, le protocole de dispersion utilisé avec le SPD 1300 semble ne pas disperser les agglomérats (6 bars). Seule l'analyse de taille de particules réalisée par MEB est exploitée.

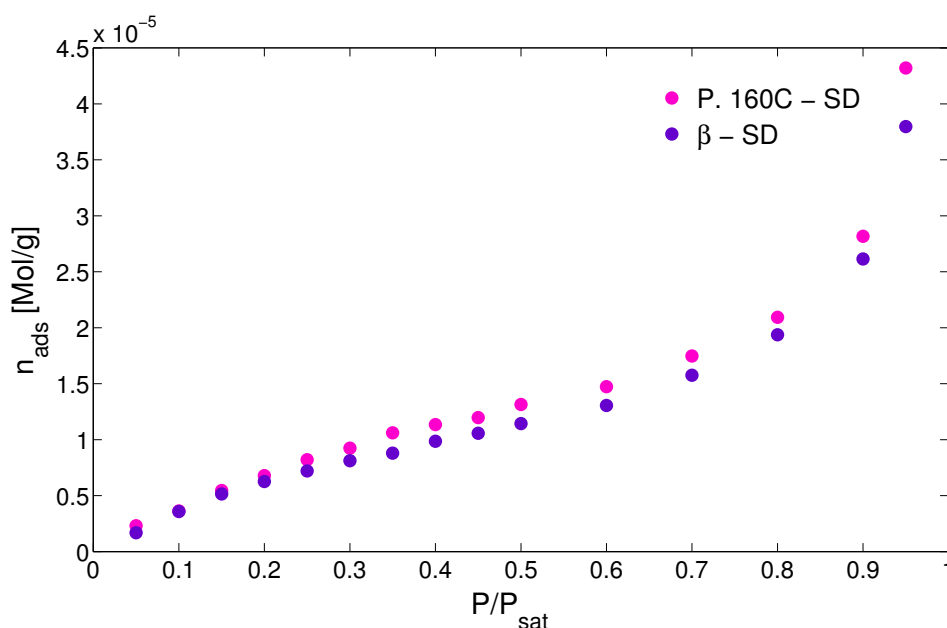


Fig. 4.5 : Isothermes d’adsorption obtenues par DVS avec la sonde C₉, du lot P. 160C et de la forme β pure après séchage par atomisation.

L’énergie de surface

Le séchage par atomisation de la forme β pure et de la poudre commerciale Pearlitol 160C conduit à une augmentation de la surface spécifique. De ce fait, il a été possible d’analyser ces deux poudres par DVS en raison de l’augmentation de la quantité de sonde pouvant être adsorbée. Les analyses par DVS ont mis en évidence un comportement en terme d’adsorption similaire entre les deux échantillons, révélant une adsorption de type II (figure 4.5). Le calcul du γ_s^d par DVS a été fait en prenant en compte l’angle de contact déterminé par mouillabilité (tableau 3.3 page 98). L’erreur associée aux valeurs de γ_s^d mesurées par DVS est liée à l’erreur sur l’angle de contact soit $\sim 1 \text{ mJ.m}^{-2}$.

Les valeurs du γ_s^d des échantillons P. 160C - SD et β - SD ($\sim 40 \text{ mJ.m}^{-2}$) sont similaires à celle de la forme β pure obtenue par CGI (tableau 4.3).

Selon les analyses obtenues par CGI, les énergies de surface dispersives des échantillons β et Pearlitol 160C après séchage par atomisation sont similaires (figure 4.6). Les γ_s^d des deux échantillons atomisés deviennent supérieurs à ceux de la forme β pure mais inférieures à ceux de la poudre commerciale Pearlitol 160C. Cette tendance des valeurs de γ_s^d à se rapprocher après le séchage par atomisation pourrait s’expliquer par l’évolution des particules vers une même taille et un même faciès.

D’autre part, le γ_s^d du Pearlitol 160C - SD est un peu plus élevé que celui de la forme β - SD, avec un écart d’à peu près 5 mJ.m^{-2} quelque soit le θ_s . Cette différence,

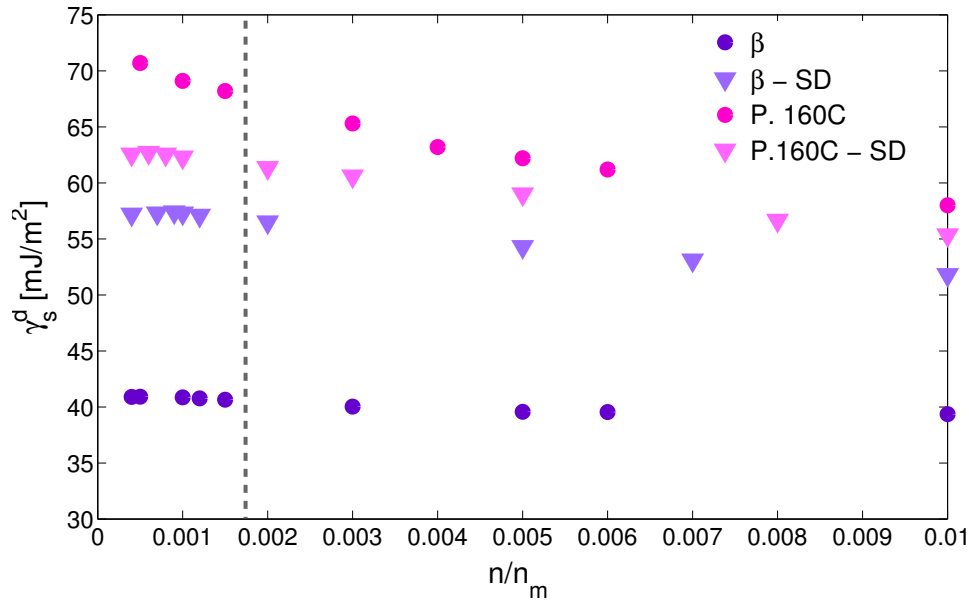


Fig. 4.6 : Hétérogénéité de surface du lot P.160C et la forme pure β mannitol avant et après séchage par atomisation.

supérieure à l'erreur expérimentale ($< 1,3 \text{ mJ.m}^{-2}$ correspondant à 2 % de la valeur du γ_s^d), pourrait être attribuée à la présence du sorbitol dans la poudre commerciale, conservée après le séchage par atomisation (figure 4.6).

Tab. 4.3 : Énergie de surface dispersive [mJ.m^{-2}] avant et après séchage par atomisation du lot P. 160C et de la forme pure β mannitol.

Poudres	$a_s [\text{m}^2.\text{g}^{-1}]$	$\gamma_s^d [\text{mJ.m}^{-2}]$			
		DVS	CGI		
			$\theta_s = 0,04\%$	$\theta_s = 0,1\%$	$\theta_s = 1\%$
β - SD	4,43	41	57,2	57,3	51,8
P. 160C - SD	4,03	40	62,6	62,3	55,4
β	0,37	x	40,9	40,9	39,4
P. 160C	0,39	x	70,7	69,1	58,0

Il semble important de souligner, qu'après séchage par atomisation, nous retrouvons cette région où le temps de rétention ne dépend pas du volume de l'injection comme dans le cas de la poudre β pure (figure 3.13 page 104).

4.4.3 Le cryobroyage

Les formes α et β pures du D-mannitol, obtenues par cristallisations successives (section 2.3.3 page 60), ont été cryobroyées afin de changer leur taille et leur morphologie

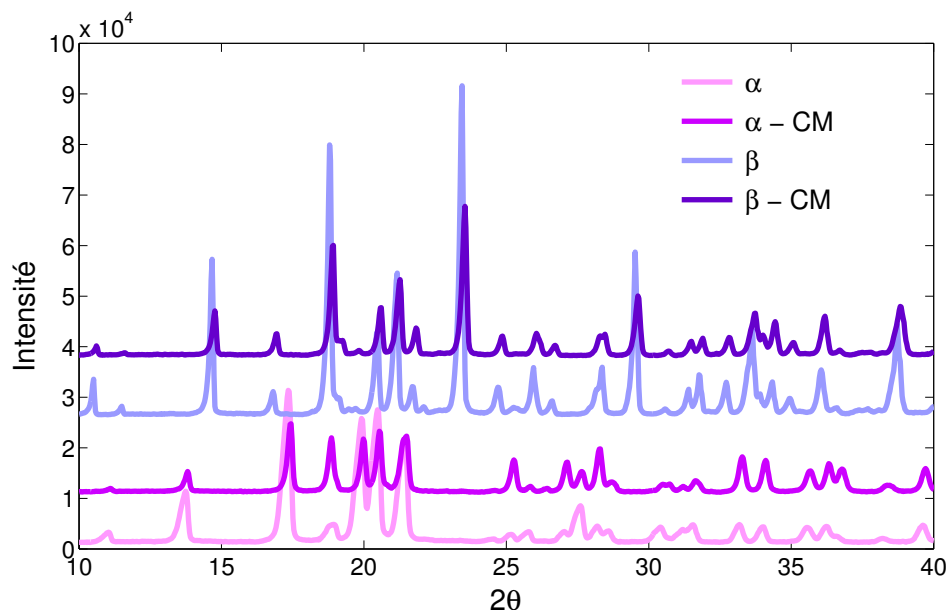


Fig. 4.7 : Comparaison des diffractogrammes obtenus avant et après cryobroyage des formes pures α et β mannitol.

sans changer leur forme polymorphe de départ. Par la suite, les échantillons issus du cryobroyage (de l'anglais cryomilling) seront identifiés avec les lettres CM.

Des analyses par DRX sur poudres ont été réalisées pour s'assurer de la conservation de la forme polymorphe initiale (figure 4.7). Malgré des variations d'intensité de raies, attribuées aux changements de taille et morphologie des particules, nous pouvons dire que la structure cristalline des formes α et β est conservée.

La taille et la morphologie

La figure 4.8 présente un exemple d'image analysée avec le banc optique PVS 830 pour les plus grandes tailles. L'analyse d'images dans ce cas donne la taille des agglomérats. En choisissant une des représentations des particules analysées (figure 4.9), nous pouvons voir la présence des très petites entités. Ces dernières pourraient représenter les particules élémentaires des agglomérats. La présence des particules de taille inférieure au micromètre et de taille supérieure à $100\ \mu\text{m}$ n'est pas détectable par cette technique (plage granulométrique entre 100 et $1,7\ \mu\text{m}$ avec une résolution de $3\ \mu\text{m}$).

Les distributions granulométriques obtenues avec le banc optique PVS830 donnent :

- pour la forme β - CM : $D[v : 0,1] = 8\ \mu\text{m}$, $D[v : 0,5] = 16\ \mu\text{m}$, $D[v : 0,9] = 30\ \mu\text{m}$
- pour la forme α - CM : $D[v : 0,1] = 9\ \mu\text{m}$, $D[v : 0,5] = 24\ \mu\text{m}$, $D[v : 0,9] = 40\ \mu\text{m}$.

Nous ne voyons pas clairement de différences entre la distribution de tailles du β - CM et la distribution de taille de la forme α - CM.

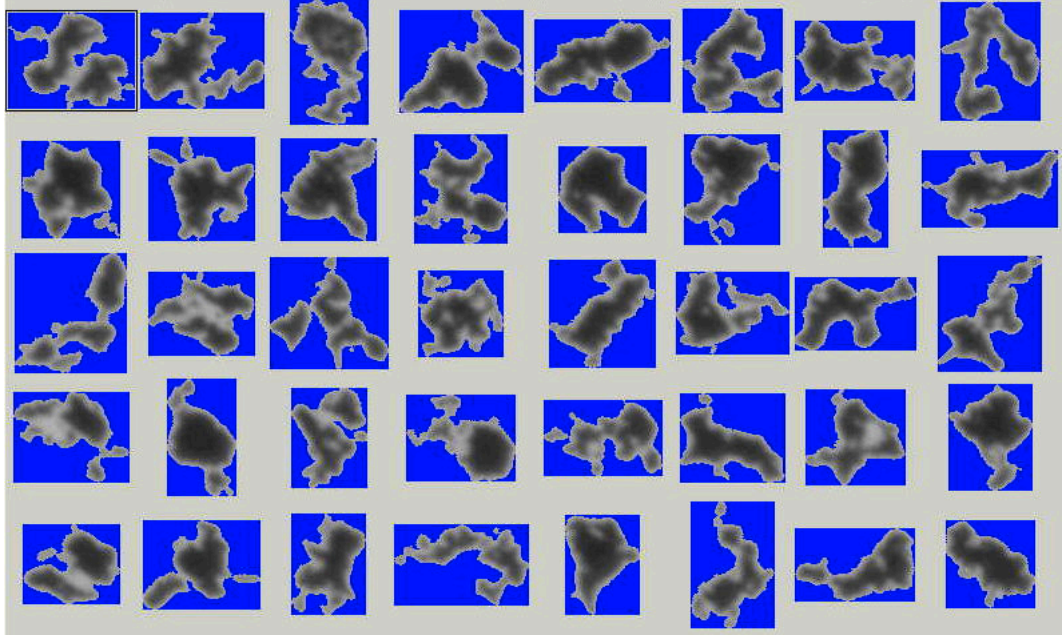


Fig. 4.8 : Images obtenues avec le banc optique PVS830 pour l'échantillon α - CM pour les particules de plus grande taille.

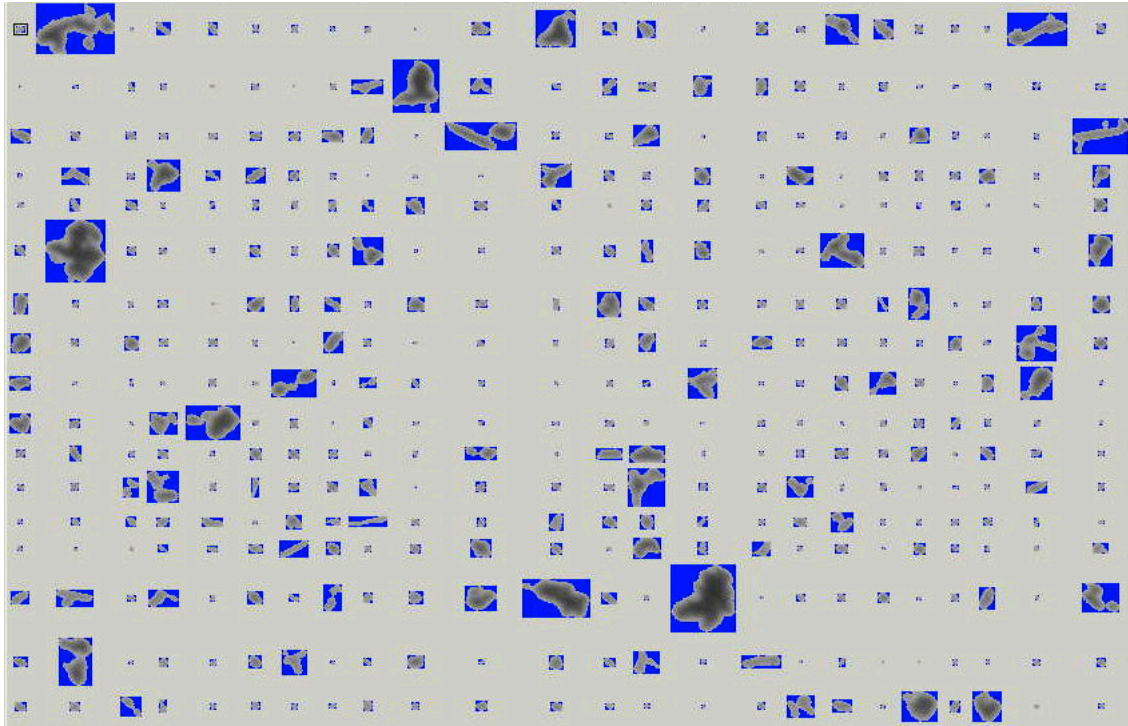


Fig. 4.9 : Images obtenues avec le banc optique PVS830 pour l'échantillon α - CM montrant la diversité des particules présentes dans l'échantillon.

Tab. 4.4 : Étude de la surface par CGI et DVS des formes α et β mannitol, avant et après cryobroyage.

Poudres	a_s [m ² .g ⁻¹]	γ_s^d [mJ.m ⁻²]			
		DVS	CGI		
			$\theta_s = 0,04\%$	$\theta_s = 0,1\%$	$\theta_s = 1\%$
β - CM	3,29	47	61,9	62,2	52,4
α - CM	11,94	-	85,6	81,7	70,7
β	0,37	x	40,9	40,9	39,4
α	8,54	51	74,9	75,7	72,2

Les micrographies MEB, quant à elles, montrent que les échantillons α - CM sont formés d'agglomérats de moins de 50 μm composés de petites particules en forme d'aiguille, et de particules plus longues toujours en forme d'aiguilles (figure 4.10). Il semblerait que la fracture se fait selon un plan perpendiculaire à l'axe longitudinal de l'aiguille. Il semble que la direction de la fracture lors du broyage est déterminée par cette géométrie des particules.

Quant à la forme β - CM, des agglomérats ont aussi été observés par MEB. Les échantillons semblent être composés de particules de formes très irrégulières, de tailles comprises entre quelques micromètres et 80 μm avec des petites particules collées autour. La poudre β - CM montre un comportement plus cassant et la détermination du plan de fracture semble plus compliquée (figure 4.11).

Comme cela avait déjà été observé pour les échantillons issus du séchage par atomisation, les analyses d'image avec le banc optique PVS830 et le MEB divergent sur les tailles des particules cryobroyées. De plus, le MEB permet d'observer des différences morphologiques contrairement au banc optique.

Les isothermes d'adsorption

L'étude des isothermes d'adsorption, obtenues par CGI avec la sonde n-nonane, a mis en évidence un domaine de Henry plus réduit après cryobroyage, avec un taux de recouvrement limité à 0,1 %. En effet, cette valeur est beaucoup plus faible que celle obtenue pour les échantillons de départ avec des taux de recouvrement limités à 8 % de la surface.

La quantification de la surface spécifique a été réalisée par l'exploitation des isothermes obtenues par CGI, du fait de la faible quantité des données expérimentales et des faibles coefficients de corrélation obtenus par DVS.

Après cryobroyage, les deux échantillons voient leur surface spécifique augmenter, cette augmentation est plus importante pour la forme β - CM que pour la forme α - CM (tableau 4.4).

L'augmentation de la surface spécifique de la forme β a permis d'augmenter la prise en masse des molécules sondes aux faibles taux de recouvrement et donc a permis

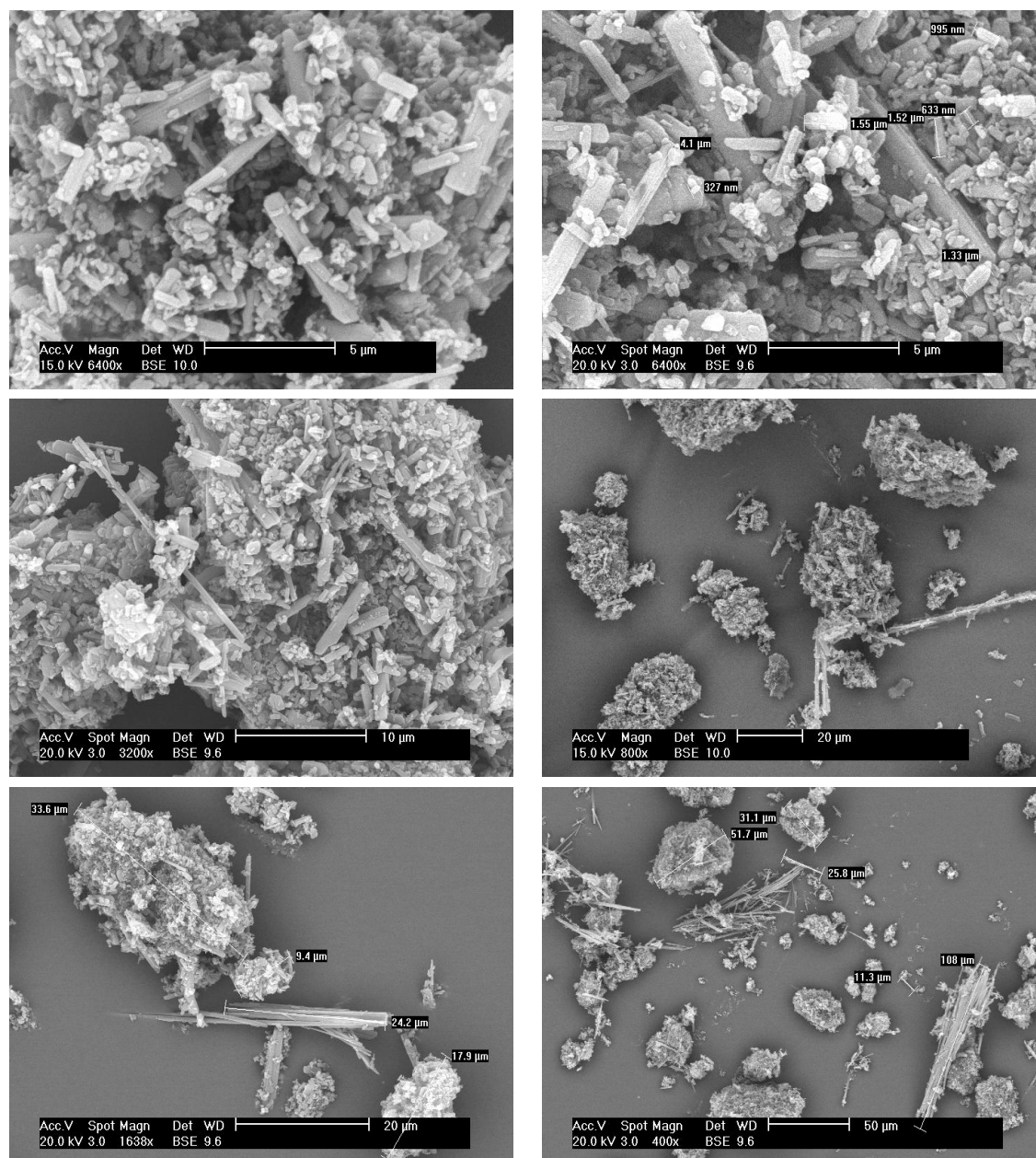


Fig. 4.10 : Caractérisation par MEB du lot α - CM (α après cryobroyage).

l'exploitation des isothermes obtenues par DVS. Celle-ci révèle une isotherme de type II (figure 4.12 courbe couleur violette). Ce point est très important parce qu'il nous a permis d'éliminer les doutes sur le type d'isotherme représentant l'interaction. Si la forme polymorphe β du mannitol avait eu une adsorption de type plutôt III, les analyses par CGI n'auraient pas pu décrire le phénomène de physisorption. En effet, dans ce type d'isothermes les interactions sonde-sonde sont plus importantes que les interactions solide-sonde. La mesure du temps de rétention par CGI n'aurait donc pas été représentative de ce type d'interactions.

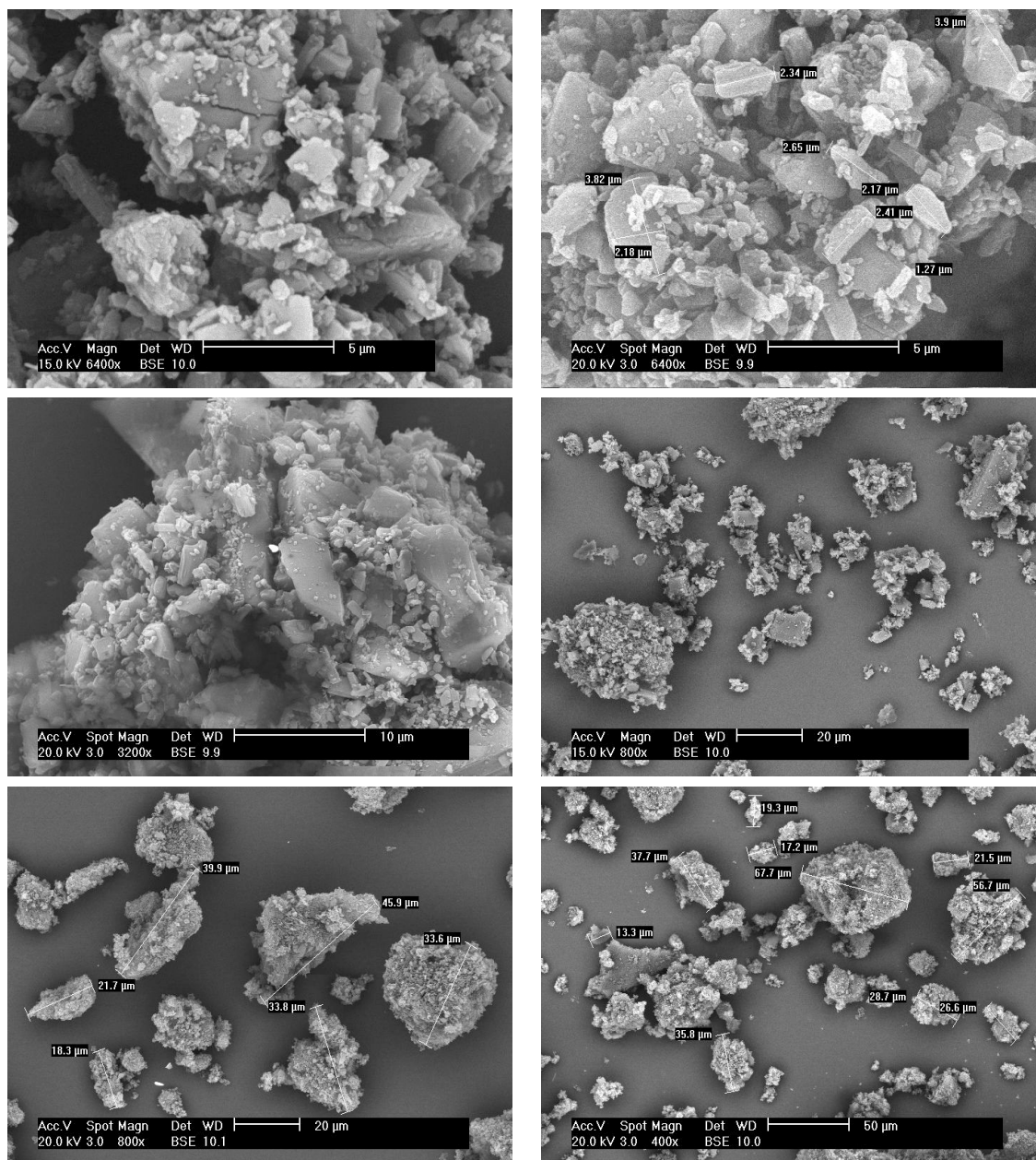


Fig. 4.11 : Caractérisation par MEB du lot β - CM, (β après cryobroyage).

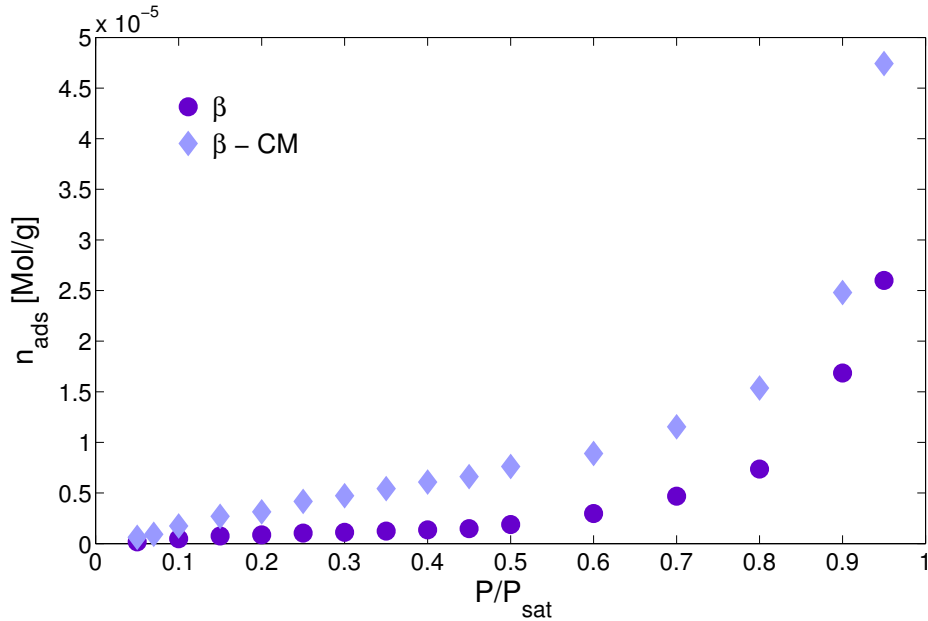


Fig. 4.12 : Isothermes d'adsorption obtenues par DVS - C₉ de la forme β mannitol de départ et après cryobroyage.

L'énergie de surface

L'étude de l'hétérogénéité de surface dans le domaine de Henry, a mis en évidence tant pour l'échantillon α - CM que pour l'échantillon β - CM, une augmentation de la valeur de l'énergie de surface dispersive aux faibles taux de recouvrement. Néanmoins, pour la forme α - CM, cette différence tend à diminuer très rapidement avec l'augmentation du volume de sonde injecté pour des taux de recouvrement inférieurs à 0,1 % (figure 4.13).

Le comportement de la forme β - CM est similaire mais plus énergétique que celui de la forme pure. En effet, nous retrouvons cette région où le temps de rétention ne dépend pas du volume de l'injection (figure 3.14 page 105). Néanmoins, une augmentation de l'hétérogénéité de surface à des faibles taux de recouvrement a été constatée. Cette différence peut être attribuée au faciès très anisotrope des échantillons β - CM (figure 4.11).

Stabilité de la forme α - CM avec le temps

Lors des analyses, nous avons étudié la stabilité de la forme α - CM au cours du temps. Nous avons constaté que trois mois après le cryobroyage, l'échantillon voit sa surface spécifique réduite ainsi que son énergie de surface aux faibles taux de recouvrement (tableau 4.5). Ces résultats nous ont fait réfléchir sur une possible évolution de la poudre vers la forme plus stable β mannitol lors du stockage. Les analyses DRX sur poudre ont mis en évidence qu'aucun changement solide-solide n'avait eu lieu (figure 4.14). En effet, à l'exception des petites raies marquées par

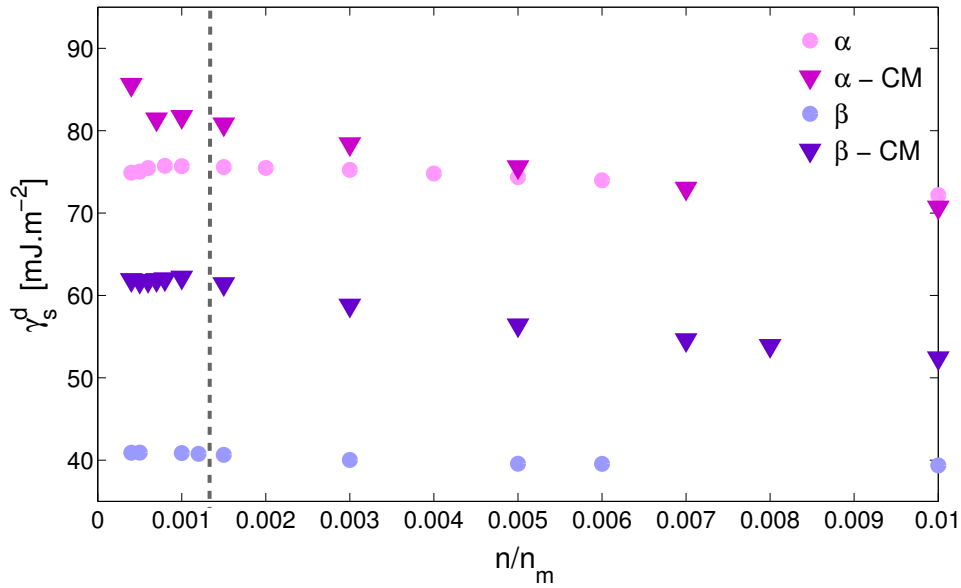


Fig. 4.13 : Étude d'hétérogénéité par CGI des formes α et β mannitol après cryo-broyage.

des flèches grises, les positions des autres raies restent inchangées, la diminution des intensités étant attribuée au changement de morphologie.

Les valeurs de γ_s^d obtenues après trois mois de stockage tendent à se rapprocher de celles de la forme pure à des très faibles taux de recouvrement (tableau 4.5).

La différence entre les surfaces spécifiques de la forme α - CM et la forme α - CM après trois mois est plus difficile à comprendre. Généralement, après broyage, la surface spécifique du solide augmente du fait de sa relaxation. La possible présence d'eau et son évaporation au cours du temps pourrait expliquer cette diminution de la surface spécifique. Cependant, des analyses par ATG réalisées sur la poudre après le cryobroyage ont écarté cette possibilité.

Une possible explication est la reconstruction de la surface au cours du temps. En effet, une perte de la nanorugosité du solide pourrait expliquer la diminution de la surface spécifique mais aussi une diminution de l'énergie de surface aux faibles taux de recouvrement.

D'autres expériences doivent être réalisées, mais il semble que la température du broyage joue un rôle fondamental sur les échantillons et au cours du temps une dés-agglomération et/ou restructuration de la poudre, due à la température, pourrait avoir lieu.

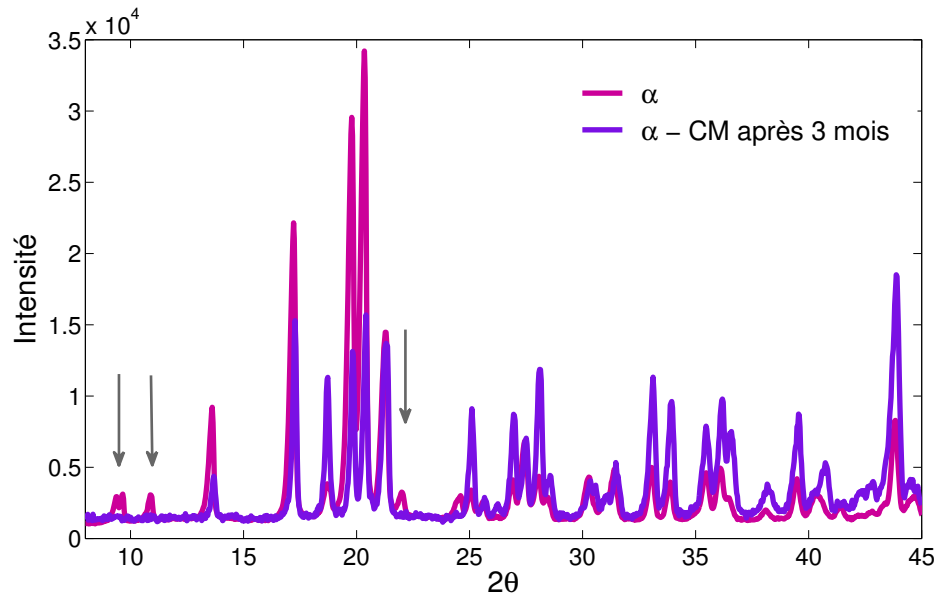


Fig. 4.14 : Étude par DRX de l'évolution dans le temps du lot α - CM.

Tab. 4.5 : Étude de la stabilité de la forme α - CM au cours du temps.

Poudre	$a_s \pm 0,2 \text{ [m}^2\cdot\text{g}^{-1}\text{]}$	$\gamma_s^d \pm 1,5 \text{ [mJ}\cdot\text{m}^{-2}\text{]}$		
		CGI		
		$\theta_s = 0,04\%$	$\theta_s = 0,1\%$	$\theta_s = 1\%$
α	8,5	74,9	75,7	72,2
α - CM	11,9	85,6	81,7	70,7
α - CM <i>après 3 mois</i>	9,7	76,2	76,2	68,1

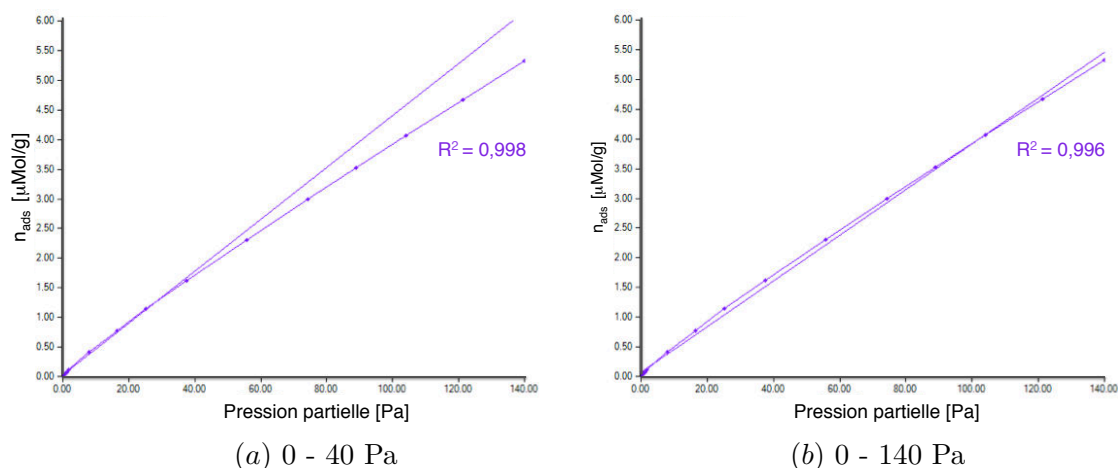


Fig. 4.15 : Détermination de la région de Henry lors de l'analyse des isothermes d'adsorption : exemple du β - SD/C₉.

4.4.4 Discussion

4.4.4.1 Détermination du domaine de Henry par CGI

Tout d'abord nous avons trouvé par CGI des régions de Henry plus réduites pour tous les échantillons après séchage par atomisation et cryobroyage.

Il semble important de mettre en évidence les difficultés rencontrées pour déterminer le domaine de Henry lors de l'analyse des isothermes. En effet, pour les échantillons de β - SD et β - CM, la linéarité de l'isotherme indiquée par le coefficient de corrélation, joue un rôle crucial sur la détermination du taux de recouvrement maximal définissant le domaine de Henry. Si nous regardons en détail, il est possible de voir que de faibles différences de coefficients de corrélation peuvent conduire à des différences importantes dans la limite supérieure du θ_s . Par exemple, si nous acceptons que la linéarité de l'isotherme est indiquée par des coefficients de corrélation supérieurs à 0,99 : une valeur de $R^2 = 0,998$ correspond à un $\theta_s = 10\%$ soit $P = 40$ Pa (figure 4.15.a) lorsque une valeur de $R^2 = 0,996$ correspond à un $\theta_s = 40\%$ soit $P = 140$ Pa (figure 4.15.b) de la surface.

Rappelons que le γ_s^d est déterminé par l'injection d'une série des alcanes composée par les n-octane, n-nonane et n-décane. De ce fait, lors des analyses du domaine de Henry, la sonde présentant le domaine de Henry le plus étroit imposera le taux de recouvrement maximal à étudier. En effet, plus longue est la chaîne des alcanes, plus petite est la région linéaire de l'isotherme. Ainsi une grande précision et un grand contrôle de la quantité de sonde injectée sont fondamentaux pour déterminer le domaine de linéarité, autant qu'un nombre suffisant de points expérimentaux.

4.4.4.2 L'énergie de surface

Comme nous l'avons vu, il est difficile de faire le lien entre d'une part le faciès, l'état d'agglomération, la distribution granulométrique, et d'autre part l'énergie de surface.

Généralement, les augmentations d'énergie de surface après traitement physique, tel que le broyage, sont attribuées à : l'augmentation de la surface spécifique, les changements de morphologie, les transformations solide-solide et/ou l'exposition de nouveaux sites plus actifs. D'une part, lors de nos études sur le mannitol, nous nous sommes affranchi de l'influence des transformations solide-solide en prenant soin de ne pas changer la forme polymorphique. D'autre part, des analyses par angle de contact sur monocristal ont mis en évidence que la face la plus active de la forme β mannitol a une énergie de surface dispersive de $44,1 \pm 0,6 \text{ mJ.m}^{-2}$ (Ho, Hinder et al., 2010).

Ainsi les augmentations d'énergie de surface dispersive après cryobroyage et séchage par atomisation ne peuvent être attribuées ni à une transformation solide-solide ni à une exposition de nouvelles faces cristallines mais plutôt aux changements de taille et morphologie des particules. Cependant, séparer l'effet de ces deux variables n'est pas facile puisque ces deux procédés influent à la fois sur la taille et la morphologie.

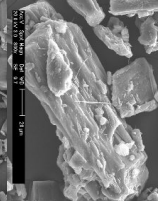
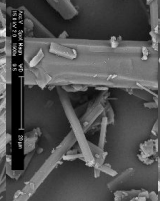
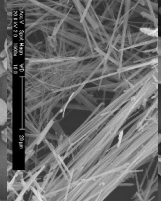
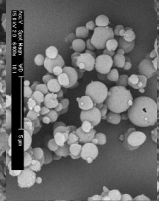
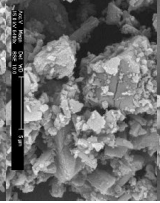
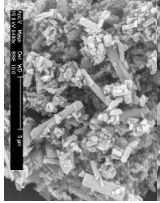
Dans le tableau 4.6 sont présentés tous les résultats d'énergie de surface obtenus sur les polymorphes du D-mannitol. En général à des très faibles taux de recouvrement, après cryobroyage et séchage par atomisation, l'énergie de surface des polymorphes du D-mannitol augmente.

Pour la forme β mannitol nous avons obtenu trois types de particules de différentes tailles et morphologies. La forme β après recristallisation est composée de bâtonnets bien définis avec des surfaces lisses où des petites particules viennent s'empiler sur la surface de particules de plus grande taille, $D[v : 0,5] = 26,7 \mu\text{m}$ et $D[v : 0,9] = 81,7 \mu\text{m}$. La poudre β - SD est composée de sphères bien définies dont la plupart a un diamètre entre 1 et $4 \mu\text{m}$ alors que la poudre β - CM est composée d'agglomérats de particules très irrégulières de quelques micromètres à $90 \mu\text{m}$ et avec des petites particules collées autour (voir tableau 4.6).

Lors de l'analyse CGI, ces trois échantillons se révèlent être très différents énergétiquement parlant. En effet, tout d'abord, la forme β recristallisée apparaît comme un solide plus homogène alors que les poudres β - SD et β - CM montrent une hétérogénéité de surface plus élevée. L'analyse de ces solides aux très faibles taux de recouvrement ($\theta_s < 0,1 \%$) nous a permis de distinguer les échantillons atomisés de ceux cryobroyés.

Les particules du β - SD sont beaucoup plus petites et le faciès plus homogène que celles de β - CM, donc l'excès d'énergie de ce dernier peut être attribué à la création des zones localisées de haute énergie lors du cryobroyage. En effet les particules β - CM sont très endommagées et semblent présenter plusieurs défauts de surface (figure 4.11). Ces irrégularités de surface constituent autant de sites privilégiés où les molécules linéaires s'adsorbent en subissant des interactions de la part de plus d'une surface (figure 4.16). L'analyse à des très faibles taux de recouvrement met l'accent sur ces différences. Néanmoins, si la quantité de sonde injectée est augmentée, ces différences tendent à disparaître, ce qui montre l'influence des sites plus énergétiques. Il semble qu'il existe un "seuil" ($\theta = 0,1\%$, ligne bleu ciel figure 4.17) au dessus duquel l'influence de ces sites plus énergétiques s'atténue et les deux poudres, β - CM et β - SD, tendent vers un comportement similaire d'adsorption (équ. 3.2.1 page 79).

Tab. 4.6 : Résumé des résultats pour comparer les effets de la taille et la morphologie sur l'énergie de surface.

D-mannitol	Morphologie	a_s [m ² .g ⁻¹]	γ_s^d [m ² .g ⁻¹]				
			DVS-C ₉	$\theta_s = 0,04\%$	$\theta_s = 0,1\%$	$\theta_s = 1\%$	$\theta_s = 8\%$
P. 160C		0,39	x	70,7	69,1	58,0	44,9
β		0,37	x	40,9	40,9	39,4	38,2
α		8,50	51	74,9	75,0	72,1	45,5
β - SD		4,4	41	57,2	57,3	51,7	x
β - CM		3,3	47	61,9	62,0	52,4	x
α - CM		11,9	-	85,6	81,7	70,7	x

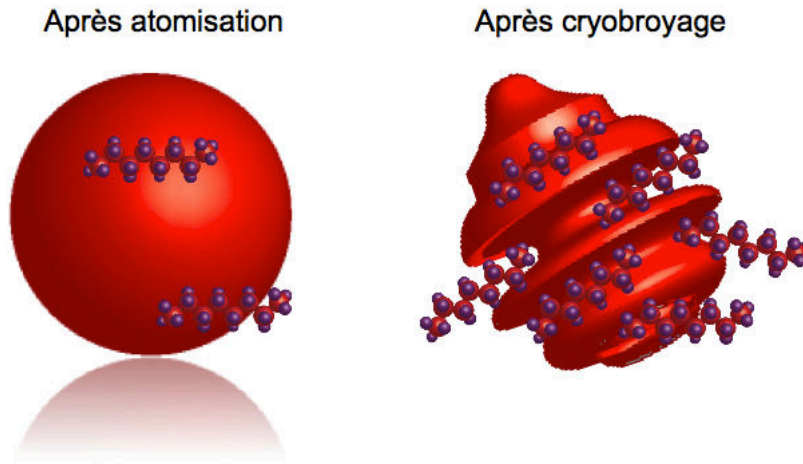


Fig. 4.16 : Schéma des solides atomisés et cryobroyés. Les défauts morphologiques macroscopiques peuvent être "vu" tant que sites de haute énergie d'interaction.

Une énergie dispersive d'environ 52 mJ.m^{-2} correspondrait au taux de recouvrement maximal, $\theta_s = 1\%$, où les sites plus énergétiques de la poudre β - CM ne prédominent plus sur la poudre β - SD. Néanmoins, à ce taux de recouvrement, le γ_s^d des poudres cryobroyées et atomisées reste supérieur à celui de la forme β du départ (52 et 40 mJ.m^{-2} respectivement). Ces différences, peuvent être aussi attribuées à l'influence des sites plus énergétiques liés à la taille et morphologie (facies).

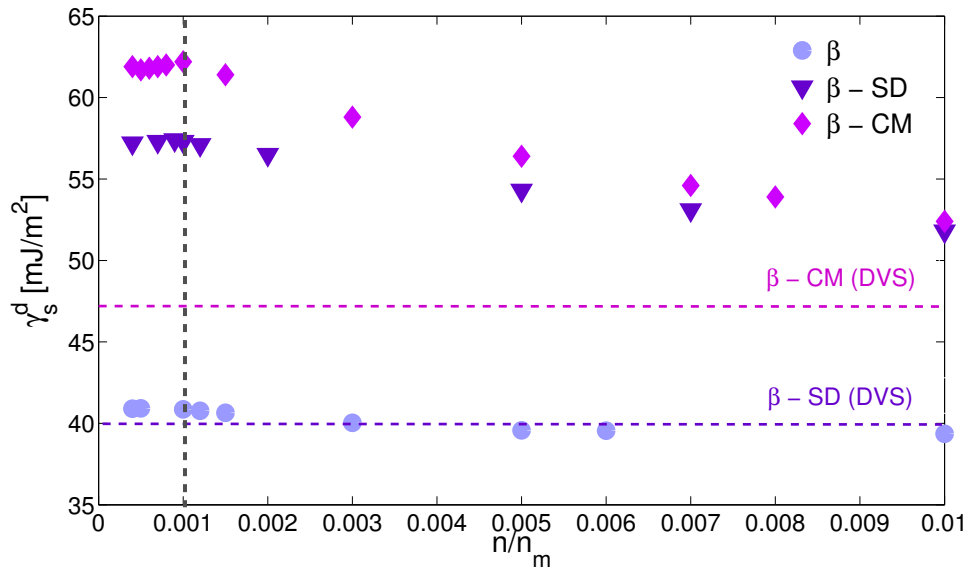


Fig. 4.17 : Étude d'hétérogénéité des différents échantillons du polymorphe β mannitol : β après recristallisation, β - SD et β - CM.

Les valeurs de γ_s^d obtenues par DVS pour la poudre β - CM (47 mJ.m^{-2}) sont plus élevées que celles de la poudre β - SD (40 mJ.m^{-2}). La confrontation de ces résultats avec ceux obtenus par CGI met en évidence la contribution des sites plus énergétiques, créés lors du cryobroyage, à l'énergie moyenne du solide. La comparaison des valeurs obtenues par CGI avec la poudre initiale, β pur, avec celles obtenues par DVS après séchage par atomisation de cette dernière, montrent que si les sites plus actifs sont pas si énergétiques ils peuvent être masqués par des techniques qui mesurent une énergie moyenne.

Pour la forme α mannitol, nous avons obtenu deux types d'échantillons de différentes tailles avec une morphologie à l'échelle de la particule qui est partiellement conservée. La forme α après recristallisation est composée d'aiguilles très fines avec des diamètres volumiques équivalents $D[v : 0,5] = 25,3 \text{ }\mu\text{m}$ et $D[v : 0,9] = 42,4 \text{ }\mu\text{m}$. La forme α - CM, est formée par des agglomérats, entre 20 et 50 μm , composés de petites particules en forme d'aiguilles mais il est possible de trouver aussi quelques particules longues non agglomérées en forme d'aiguilles (figure 4.10).

L'énergie de surface dispersive est plus élevée pour l'échantillon α - CM que pour la forme recristallisée α mannitol. Ceci est vrai seulement pour des très faibles taux de recouvrement. En effet, ces différences tendent à disparaître à des taux plus élevés (figure 4.13). Elles peuvent être liées, comme dans le cas précédent du β mannitol, à la morphologie très anisotrope des particules résultant du cryobroyage.

Pour la forme α , il existe également un seuil en dessus duquel l'influence des sites plus énergétiques créés sous l'effet du cryobroyage tend à disparaître et les deux poudres évoluent vers un comportement similaire en terme d'adsorption. Les différences entre les deux échantillons disparaissent à un γ_s^d de l'ordre de 75 mJ.m^{-2} correspondant à un $\theta_s = 0,5 \text{ }\%$ (figure 4.13).

Ces résultats découlent de l'équation 3.2.1 page 79, où le temps de rétention est une contribution de plusieurs sites d'interaction i . En effet, ce dernier est fonction du nombre de sites d'adsorption et de leur énergie d'interaction. Donc si les sites plus énergétiques sont peu nombreux leur influence pourrait être atténuée par celle des sites moins énergétiques. Le poids des sites moins énergétiques sera d'autant plus élevé que le volume de l'injection augmente. Une étude de l'hétérogénéité de surface à des taux de recouvrement plus importants, donnerait une idée générale sur ce point.

Finalement, il est possible de conclure que la morphologie des particules semble être un des principaux facteurs responsables du comportement en terme d'adsorption des solides.

4.5 Conclusions

Le comportement d'une poudre dépend directement de ses interactions interfaciales et des caractéristiques physiques et chimiques des particules solides qui la composent. Néanmoins, il est difficile d'identifier le lien entre la structure cristalline, le faciès,

l'état d'agglomération, la distribution granulométrique et l'énergie de surface.

Classiquement, les augmentations d'énergie de surface après traitement physique, tel que le broyage, sont attribuées à l'effet conjoint de l'augmentation de la surface spécifique, les changements de faciès (morphologie), les transformations solide-solide et/ou l'exposition de nouveaux sites plus actifs.

Dans ce chapitre nous avons essayé d'étudier uniquement l'influence de la taille et la morphologie des particules sur l'énergie de surface des polymorphes du D-mannitol. Néanmoins, séparer l'effet de ces deux propriétés n'est pas facile puisque la plupart des procédés influe à la fois sur la taille et la morphologie. Même, les procédés de séparation granulométrique, tel que le tamisage sont aussi liés à la morphologie de particules.

Pour atteindre cet objectif, nous avons étudié différents échantillons de β et α mannitol physiquement et chimiquement purs. Pour la forme β mannitol, trois types de particules de différentes tailles et morphologies ont été générées. Les analyses par CGI, sur ces trois échantillons révèlent des différences entre eux en terme d'énergie d'interaction. La forme β recristallisée apparaît comme un solide plus homogène alors que les poudres β - SD et β - CM montrent une hétérogénéité de surface plus élevée et avec des énergies de surface dispersives plus élevées. L'analyse de ces solides aux très faibles taux de recouvrement a permis de distinguer les échantillons atomisés de ceux cryobroyés, avec un β - CM plus énergétique que celui atomisé. À un taux de recouvrement de 1 % de la surface les échantillons β - CM et β - SD ont le même γ_s^d .

L'angle de contact déterminé par mouillabilité étant différent de 0 pour le couple β mannitol - nonane, la valeur exacte de celle-ci a été utilisée pour le calcul du γ_s^d en DVS. Les résultats mettent en évidence que la poudre β - CM (47 mJ.m⁻²) est globalement plus énergétique que la forme β - SD (40 mJ.m⁻²).

La confrontation de la DVS et la CGI permet de mieux comprendre l'influence des sites plus actifs sur le comportement énergétique du solide.

Pour la forme α mannitol nous avons obtenu deux types de particules de différentes tailles et une morphologie en aiguille partiellement conservée. L'énergie de surface dispersive, à très faibles taux de recouvrement, est plus élevée pour l'échantillon α - CM que pour la forme recristallisée α mannitol.

Les résultats obtenus nous permettent de conclure que la morphologie des particules semble être un des principaux facteurs responsables du comportement en terme d'adsorption des polymorphes du D-mannitol. De plus, il semble qu'il existe un seuil au dessus duquel l'influence des sites plus énergétiques, ici attribués aux irrégularités de surface, s'atténue et les différents échantillons d'un même polymorphe tendent vers un comportement similaire d'adsorption. Ce seuil dépend directement de la valeur d'énergie des sites plus énergétiques mais aussi de leur nombre. L'étude à des très faibles taux de recouvrement, grâce au système d'injection du SEA, nous a permis de faire cette différence. En effet, si nous avons défini la CGI-DI à $P_i/P_{sat,i} = 0,03$, comme la plupart des auteurs, nous aurions d'une part travaillé en dehors du domaine de Henry et d'autre part masqué cet effet attribué à la morphologie de la particule.

Ceci rejoint nos conclusions du chapitre précédent : l'analyse du domaine de Henry est fondamental pour l'exploitation des données obtenues en utilisant les hypothèses de linéarité et idéalité du processus d'adsorption.

Finalement, la CGI apporte des informations clés en matière d'énergie de surface. Elle semble être un outil performant pour suivre l'évolution de l'énergie de surface en fonction du procédé de génération ou de mise en forme, mais aussi en fonction du mode stockage du solide. Même si l'anisotropie de surface du solide est faible et parfois indétectable, elle rend le solide plus énergétique et donc plus réactif. Cela peut expliquer des variations de comportement entre lots, au cours du temps et surtout en atmosphère plus ou moins humide.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail s'orientait vers la compréhension des phénomènes interfaciaux des solides organiques, liés directement à la détermination de leur énergie de surface.

Pour commencer il faut mettre en évidence la difficulté de caractériser l'énergie de surface d'un solide, ceci de manière expérimentale mais aussi de manière théorique. De nos jours, il n'existe pas une approche universelle pour définir l'énergie de surface d'un solide. En effet, un nombre non négligeable de modèles est proposé pour la décrire dont le plus répandu est celui de Fowkes.

Les modèles théoriques, qui décrivent les phénomènes physiques sur l'adsorption, ont des bases relativement anciennes. Expérimentalement, la détermination d'une isotherme d'adsorption dépend de l'appareillage utilisé et, notamment, des critères fixés afin d'atteindre une situation d'équilibre entre le solide et l'atmosphère environnante. De ce fait, l'énergie de surface d'un solide n'est pas une valeur absolue. Il existe deux variables indépendantes lors de sa détermination : la nature du liquide ou du gaz (selon la technique d'analyse) et le modèle physique utilisé.

Ce travail avait pour objectif de mettre en évidence les potentialités de la CGI pour la caractérisation des anisotropies de surface des solides organiques. De ce fait, des critères tels que la non toxicité, la stabilité des formes polymorphes et la stabilité thermique nous ont orienté vers le D-mannitol comme solide modèle d'étude.

Les résultats

Le premier défi a été la génération de trois formes polymorphes du D-mannitol, α , β et δ . L'utilisation conjointe de différentes techniques de caractérisation telles que la DRX, les spectroscopies Raman et infrarouge, la microscopie, la DSC, l'ATG et de dosage comme l'HPLC nous a permis d'assurer les puretés chimique et physique de nos échantillons et donc d'établir nos protocoles de cristallisation.

Les analyses de surface obtenues par CGI, DVS et montée capillaire apportent des informations clés sur le solide. Néanmoins, l'information acquise n'est pas tout à fait comparable. En effet, comme nous l'avons vu, les conditions expérimentales qui permettent de calculer le travail d'adhésion, et donc l'énergie de surface du solide,

ne sont pas les mêmes pour ces trois techniques. Il faut bien avoir conscience qu'une valeur d'énergie de surface implique une couple "solide/environnement" et dépend donc de la sonde (nature et concentration) et des conditions d'analyse (température, humidité relative, etc).

La CGI a permis de mettre en évidence, *sans précédent dans la littérature*, des différences d'énergie de surface dispersive entre les formes polymorphes α , β et δ du D-mannitol. Les analyses d'hétérogénéité de surface des polymorphes du D-mannitol par CGI ont montré que la forme α est la plus hétérogène et la plus énergétiquement active des trois formes avec des valeurs de γ_s^d allant de 74,9 à 45,5 mJ.m⁻² pour respectivement des θ_s entre 0,04 % et 8 %. Les formes β et δ ont un comportement d'adsorption similaire (~ 40 mJ.m⁻²) et leur énergie de surface est beaucoup plus homogène que celle de la forme α . Ces premiers résultats relatifs au polymorphisme ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation de la forme α mannitol en tant qu'inhalateur de poudre sèche grâce à son énergie de surface élevée, renforcée par sa morphologie en forme d'aiguilles.

Des analyses par DSC, montrant une faible différence entre les points de fusion du β et α mannitol, indiquent de faibles différences énergétiques en volume entre ces deux formes. La confrontation de ces deux techniques a permis de mettre en évidence des différences énergétiques entre la surface et le volume de ces polymorphes.

Comme prévu lors des analyses de mouillabilité par montée capillaire, du fait de la faible adsorption des polymorphes du D-mannitol obtenus par cristallisation, seulement la forme α mannitol a pu être analysée par DVS ($\gamma_s^d = 51$ mJ.m⁻²). La DVS a montré ne pas être adaptée pour l'analyse des solides organiques de faible surface spécifique et faibles interactions sonde/solide.

À la suite de cette étude sur les trois polymorphes α , β et δ du D-mannitol, l'effet de la taille et la morphologie sur l'énergie de surface des solides a été caractérisé. Pour atteindre cet objectif, les formes β et α mannitol obtenues par cristallisation ont été cryobroyées et/ou séchées par atomisation en vue de modifier la taille et le faciès.

Les analyses d'énergie de surface par CGI ont été menées à des taux de recouvrement entre 0,04 % à 1 % de la surface, taux définis lors de l'analyse du domaine de Henry sur les poudres après cryobroyage et séchage par atomisation.

Pour la forme β mannitol, trois types de particules de différentes tailles et morphologies ont été générées. Les analyses par CGI, sur ces trois échantillons révèlent des différences entre eux en terme d'énergie d'interaction. La forme β du départ (γ_s^d allant de 40,9 à 39,4 mJ.m⁻²) apparaît comme un solide plus homogène alors que les poudres β - SD (γ_s^d allant de 57,2 à 51,7 mJ.m⁻²) et β - CM (γ_s^d allant de 61,9 à 52,4 mJ.m⁻²) montrent une hétérogénéité de surface plus élevée et avec des énergies de surface dispersives plus élevées. L'analyse de ces solides aux très faibles taux de recouvrement ($\theta_s < 0,5$ %) a permis de distinguer les échantillons atomisés de ceux cryobroyés, avec un β - CM plus énergétique que celui atomisé. Ainsi, il semble que la morphologie des particules est un des principaux facteurs responsables du comportement en terme d'adsorption des polymorphes du D-mannitol.

L'augmentation de la surface spécifique de la forme β après cryobroyage et séchage par atomisation, a permis d'augmenter la quantité des molécules sondes adsorbées

aux faibles taux de recouvrement et donc a permis l'exploitation des isothermes obtenues par DVS. Celle-ci a révélé une isotherme de type II. Ce point est très important parce qu'il nous a permis d'éliminer les doutes sur le type d'isotherme représentant les interactions. Les résultats DVS ont mis en évidence un comportement global en terme d'adsorption différent entre les formes β - CM (47 mJ.m^{-2}) et β - SD (40 mJ.m^{-2}). Ces différences sont attribuées, grâce aux résultats obtenus par CGI à des très faibles taux de recouvrement, à la création des sites plus énergétiques lors du cryobroyage.

L'étude d'hétérogénéité du solide à des très faibles taux de recouvrement a permis de faire la différence entre des lots générés par différents procédés. Néanmoins, l'analyse totale de la surface est limitée à ces mêmes faibles taux de recouvrement (moins de 1 % pour les poudres SD et CM) donc il n'est pas possible d'avoir une vision globale de l'hétérogénéité de la surface du solide par CGI-DI.

À l'inverse, l'analyse par DVS permet d'avoir une vision globale du solide. Néanmoins, si les sites plus énergétiques sont peu nombreux ou s'ils présentent une énergie proche de l'énergie moyenne du solide la DVS ne permet pas de différencier les échantillons. Ceci est le cas des poudres β pur et β - SD qui, malgré des différences significatives de taille et morphologie, présentent la même valeur d'énergie de surface ($\gamma_s^d = 40 \text{ mJ.m}^{-2}$).

La confrontation de ces deux techniques permet de mieux comprendre l'influence des sites plus actifs sur le comportement énergétique du solide.

Pour la forme α mannitol, nous avons obtenu deux types de particules de différentes tailles et une morphologie partiellement conservée (fragmentation des aiguilles, lors du cryobroyage, selon leur axe transversal). L'énergie de surface dispersive mesurée par CGI à des très faibles taux de recouvrement, est plus élevée pour l'échantillon α - CM (γ_s^d allant de $85,6$ à $70,7 \text{ mJ.m}^{-2}$) que pour la forme recristallisée α mannitol (γ_s^d allant de $74,9$ à $72,1 \text{ mJ.m}^{-2}$) due à la création des sites de haute énergie sous l'effet du cryobroyage.

Il semble qu'il existe un seuil au dessus duquel l'influence des sites plus énergétiques, ici attribués aux irrégularités de surface, s'atténue et les différents échantillons d'un même polymorphe tendent vers un comportement similaire d'adsorption. Ce seuil dépend directement de la valeur d'énergie d'interaction des sites plus énergétiques mais aussi de leur nombre.

Enfin, la CGI apporte des informations clés en matière d'énergie de surface. Elle semble être un outil performant pour suivre l'évolution de l'énergie de surface en fonction du procédé de génération, mais aussi en fonction du mode de stockage du solide. Ces résultats mettent en lumière l'importance de l'étude de faibles taux de recouvrement. Même si l'anisotropie de surface du solide est faible et parfois indétectable, elle peut rendre le solide plus énergétique et donc

plus réactif.

La théorie

La plupart des auteurs définit la linéarité de l'isotherme d'adsorption expérimentalement en fonction du temps de rétention de la molécule sonde. En effet, le domaine de Henry est défini comme celui dans lequel le temps de rétention est indépendant de la concentration des molécules sondes.

Dans le cas du D-mannitol, nous avons montré que malgré la linéarité de l'isotherme le temps de rétention varie en fonction de la quantité de sonde injectée. De ce fait, différentes questions sont apparues : la définition de la DI doit-elle reposer sur le temps de rétention ?, si c'est le cas, avons-nous la technologie nécessaire pour y accéder ?

Une des limites de l'application de la théorie de la CGI-DI est qu'elle repose sur l'hypothèse d'isotropie de surface et donc seulement un type de site d'interaction est attendu. Néanmoins les solides sont de nature anisotrope. Il est possible d'attribuer cette dépendance du temps de rétention en fonction de la quantité de sonde injectée à ce caractère anisotrope des solides. Ceci met en avant les limites de l'utilisation de ce modèle pour la caractérisation de l'hétérogénéité de solides organiques.

Même si la théorie de la séparation chromatographique est bien établie, le phénomène chromatographique réel est très complexe et la théorie de tous les phénomènes mis en jeu est loin d'être maîtrisée lorsque la chromatographie devient un outil pour étudier un solide. Ceci est d'autant plus vrai que le solide a une faible surface spécifique et développe de faibles interactions avec son environnement, cas des solides organiques.

De nos jours, nous sommes encore dans un domaine en évolution où les perfectionnements technologiques et théoriques peuvent encore apporter des résultats surprenants... Des nouveaux modèles ?

Il faut souligner que la définition de la CGI-DI à des $P_i/P_{i,sat}$ d'environ 0,03, utilisée par la plupart des chercheurs, n'est pas représentative du domaine de Henry pour des solides organiques. *Une étude préalable du domaine de Henry doit être réalisée pour chaque solide étudié.* Pour étudier l'hétérogénéité de surface en utilisant la théorie de la CGI à dilution infinie, il semble fondamental de déterminer la zone où la loi de Henry s'applique. Les bases théoriques de la physique qui décrivent la CGI-DI reposent sur trois hypothèses principales :

1. l'absence de phénomènes cinétiques de nature à élargir les pics
2. l'obéissance de la phase gazeuse à la loi des gaz parfaits (hypothèse d'idéalité)
3. la proportionnalité des concentrations de sonde dans les phases adsorbée et gazeuse (hypothèse de linéarité, loi de Henry).

De plus, il semble fondamental de souligner que le taux de recouvrement de la surface, θ_s , est une valeur moyenne qui donne l'idée que les molécules sont réparties de manière homogène sur la surface du solide. Cela ne reflète pas la physique d'interaction en raison de la nature du processus d'élution chromatographique qui est en effet dynamique.

Perspectives

Afin de compléter cette étude expérimentale, différents travaux pourraient être menés :

Concernant la morphologie des particules

Il serait intéressant d'étudier l'amorphe de solides pharmaceutiques. Le kétoprofène, facile à amorphiser, pourrait être un bon candidat pour étudier les différences énergétiques liées à la quantité de désordre à la surface en lien avec la taille et la morphologie (faciès) des particules.

La rugosité de surface, liée à la température de l'air de sortie, sur les particules obtenues lors du séchage par atomisation pourrait être étudiée. Il semble que ce procédé mené à des températures de sortie de 120 °C génère des rugosités sur les particules sphériques. Cela permettrait d'avoir une vision sur le changement de l'énergie de surface en fonction de la rugosité des particules (morphologie) à taille équivalente.

Une étude de la CGI-DI avec des sondes non linéaires semble être nécessaire. Il faudra souligner que ces analyses ne peuvent pas être réalisées sur l'appareil de SEA de SMS.

Concernant l'humidité relative

L'étude de l'énergie de surface de solides en fonction du taux d'humidité pourrait expliquer des variations de comportement entre lots, au cours du temps et surtout en atmosphère plus ou moins humide.

Concernant les interactions spécifiques et la CGI-CF

L'étude avec des sondes polaires permettrait d'évaluer la capacité des polymorphes du D-mannitol à développer des forces d'interaction autres que de type dispersives. À cette fin, l'étude de l'hétérogénéité de surface devrait être menée par d'autres modèles type calcul de fonctions de Distribution selon Rudzinski-Jagiello grâce à la mise en œuvre de la méthode par élution au point caractéristique (ECP).

Nomenclature

Acronymes

CGI	Chromatographie Gazeuse Inverse
DPI	Système qui permet de délivrer une médication vers les poumons sous forme de poudre sèche solide, de l'anglais Dry Powder Inhaler
DVS	gravimétrie d'adsorption de vapeur, de l'anglais "Dynamic Vapour Sorption"
H300	Mortel en cas d'ingestion
H302	Nocif en cas d'ingestion
H315	Provoque une irritation cutanée
H317	Peut provoquer une allergie cutanée
H319	Provoque une sévère irritation des yeux
H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
H335	Peut irriter les voies respiratoires
H336	Peut provoquer somnolence ou vertiges
H351	Susceptible de provoquer le cancer
H360	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus
RAPSODEE	Centre de Recherche d'Albi en génie des Procédés des Solides Divisés de l'Énergie et de l'Environnement
SGH	Système général harmonisé de classification des produits chimiques

Symboles

\mathcal{A}	Aire de la surface du solide en contact avec la phase adsorbée	m^2
a_i	activité du composant i	Pa
a_s	surface spécifique du solide	$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$
C_{BET}	constante BET	$\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$
E_1	l'énergie d'adsorption de la première couche ou énergie d'activation de la désorption	J
E_L	l'énergie de liquéfaction de l'adsorbat à sa température de liquéfaction	J
F_{ads}	énergie libre de la phase adsorbée	J
F_{ads}	énergie libre de la phase adsorbée	J
HR	humidité relative	%
N_a	nombre d'Avogadro	
P	pression	Pa
P_i	pression partielle du composant i	$\text{Pa} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}$
$P_{sat,i}$	pression de vapeur saturante du composant i	Pa
R	constante universelle des gaz	Pa
T	température du système	$^{\circ} \text{C}$
T_c	température de la colonne	$^{\circ} \text{C}$
V	volume	m^3
W_{ad}	travail d'adhésion lors de l'adsorption	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
ΔG_{ads}	variation de l'énergie libre de Gibbs du fait de l'adsorption	J
ΔG_s	variation de l'enthalpie libre de Gibbs du solide	J
\dot{m}	débit massique	$\text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$
m/m	fraction massique	—
ρ	masse volumique	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

Symboles

j	facteur de James-Martin	—
m	masse	kg
n_{ads}	nombre de moles adsorbée par unité de masse d'échantillon	$\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$
n_m	nombre de moles dans une monocouche par unité de masse d'échantillon	$\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$
t_N	temps net de rétention de la molécule sonde	s
t_R	temps qu'il faut à une molécule sonde pour traverser toute la longueur de la colonne plus les tubes raccords	s
t_0	temps mort, temps de séjour du méthane dans le système	s

Lettres grecques

$\gamma_{CH_2}^d$	Composante dispersive de l'énergie de surface d'un groupe méthylène	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
γ_s^d	Composante dispersive de l'énergie de surface du solide	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
γ_s^p	Composante polaire de l'énergie de surface du solide	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
γ_c	Énergie de surface critique	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
γ_s	Énergie totale de surface du solide	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
μ_{ads}	Potentiel chimique de la molécule sonde dans la phase adsorbée	$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$
μ_g	Potentiel chimique de la molécule sonde dans la phase gazeuse	$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$
π	Pression d'étalement de la phase par unité d'aire de surface	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
π_2	Pression d'étalement de la phase 2 par unité d'aire de surface	$\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$
θ	Angle de contact d'un liquide sur un solide	°
θ_s	Taux de recouvrement de la surface	—
ε	l'encombrement de la molécule de gaz	m^2
φ	Changement de l'énergie interne par mole d'adsorbant due à l'étalement de l'adsorbate	$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$

Table des figures

1.1	Étapes cruciales du processus de cristallisation.	16
1.2	Notion de polymorphisme (Bauer, 1999).	17
1.3	Notion d'empilement (Bauer, 1999).	18
1.4	Diagramme $G(T)$ et $H(T)$ à pression constante, pour une forme cristalline constituée de deux polymorphes A et B.	19
1.5	Notion de pseudo-polymorphisme, hydrate.	20
1.6	Classification des isothermes d'adsorption, avec n_m la quantité de sonde nécessaire pour recouvrir la surface du solide d'une couche monomoléculaire	26
1.7	Représentation schématique des forces d'interaction dans une interface liquide-gaz.	31
1.8	Représentation du travail d'adhésion décrit par Dupré.	34
1.9	État d'équilibre d'une goutte de liquide posée sur une surface solide : a) propre et b) avec des molécules adsorbées.	36
1.10	Modèle simplifié de Fowkes (1964), pour définir les forces interagissant dans la région interfaciale entre le mercure (milieu 1) et des hydrocarbures saturés (milieu 2).	37
1.11	Schéma du mouillage par étalement sur différentes surfaces solides.	39
1.12	Schéma du mouillage par immersion du solide dans différentes surfaces liquides.	40
1.13	Schéma du mouillage par condensation sur différentes surfaces solides.	40
1.14	Schéma du mouillage par montée capillaire sur différentes surfaces solides.	40
1.15	Schéma de la méthode de la lame de Wilhelmy sur différentes surfaces solides. Dans ce cas, la poudre est encollée sur une lame puis immergée dans le liquide.	40
1.16	Principe de fonctionnement de la microscopie de force atomique, AFM. Une sonde est placée à l'extrémité du levier (de l'anglais cantilever). L'interaction levier-solide est mesurée par le déplacement du faisceau du laser réfléchi sur un détecteur de déplacement (photodiode). Avec k la constante d'élasticité du levier, s la déflexion du levier et F la force exercée sur le levier.	41
1.17	Schéma de la montée capillaire.	43
1.18	Schéma de l'appareil de DVS, principe d'adsorption par gravimétrie.	44
1.19	Principe de la Chromatographie gazeuse inverse.	45

1.20	Modes de mise en œuvre de la CGI en relation avec une isotherme d'adsorption de type II.	46
1.21	Chromatogrammes obtenus lors des analyses par CGI-DI, dans la zone de faibles pressions partielles.	47
1.22	Allure des chromatogrammes en fonction du volume de sonde injectée correspondant à une isotherme de type II, $V_1 < V_2 < V_3 < V_4$	48
2.1	Structure chimique du D-mannitol en 3-D. Les sphères rouges et grises représentent l'oxygène et le carbone alors que les bâtons blancs représentent l'hydrogène.	55
2.2	Représentation de Fischer du D-mannitol (à gauche) et de son isomère le D-sorbitol (à droite).	55
2.3	Montage expérimental pour les études de solubilité : à gauche le bac de solubilité, à droite le ballon de solubilité.	59
2.4	Courbe de solubilité du β mannitol (lot Pearlitol 160C) dans de l'eau et dans le mélange eau/acétone (55,7/44,3 m/m). Les erreurs associées à chaque mesure ne sont pas visibles puisqu'elles représentent moins de 1 % de la valeur.	60
2.5	Courbe de solubilité du Pearlitol 160C dans du méthanol.	61
2.6	Courbes de saturation du β mannitol (lot Pearlitol 160C composée de 1 % de sorbitol) dans l'eau et dans le mélange eau/acétone pour la compréhension du protocole de cristallisation du β et du δ mannitol.	62
2.7	Courbe de saturation du β mannitol (lot Pearlitol 160C composée de 1 % de sorbitol) dans du méthanol, pour la compréhension du protocole de cristallisation du α mannitol.	63
2.8	Diffractogrammes de rayons X des différentes formes cristallines pures du mannitol.	66
2.9	Diffractogrammes de rayons X des poudres commerciales du mannitol et sorbitol.	67
2.10	Spectres infrarouge des différentes formes cristallines pures du mannitol.	68
2.11	Spectres Raman des différentes formes cristallines du mannitol.	68
2.12	Comparaison des spectres Raman en vue de rechercher la présence du sorbitol dans le lot commercial Pearlitol 160C.	69
2.13	Thermogramme de la forme commerciale Pearlitol 160C.	71
2.14	Thermogramme de la forme pure δ mannitol.	71
2.15	Caractérisation par MEB des poudres commerciales de mannitol et de sorbitol.	74
2.16	Caractérisation par MEB des polymorphes β , α et δ du D-mannitol.	75
3.1	Exemples d'anisotropies de surface sur différents solides d'intérêt pharmaceutique.	78
3.2	Définition du temps de rétention net t_N	79
3.3	Variation de l'énergie libre d'adsorption en fonction du nombre d'atomes de carbone selon l'approche de Dorris et Gray (1979).	84
3.4	Détermination du profil de l'énergie de surface par CGI-SEA.	86

3.5	Schéma de la détermination de la température de transition vitreuse, T_g , pour des solides amorphes.	89
3.6	Schéma d'étalement de la zone chromatographique lors de la migration dans la colonne.	93
3.7	Étude du volume de rétention des sondes n-octane, n-nonane, n-décane et n-undécane sur la forme α mannitol en fonction du taux de recouvrement (Fig. 3.4, étape 2).	94
3.8	Isothermes d'adsorption des polymorphes du D-mannitol obtenues par DVS avec le n-nonane comme molécule sonde.	96
3.9	Isothermes d'adsorption des polymorphes du D-mannitol obtenues par DVS avec l'isopropanol comme molécule sonde.	96
3.10	Comparaison des isothermes d'adsorption obtenues par DVS et CGI pour la forme α mannitol avec le n-nonane comme molécule sonde.	97
3.11	Détermination de l'énergie de surface avec la méthode de Owens & Wendt pour la poudre commerciale Pearlitol 160C sans les solvants eau et éthanol.	99
3.12	Étude dans le domaine de Henry des chromatogrammes du β mannitol à différents taux de recouvrement, en utilisant le n-nonane comme molécule sonde.	102
3.13	Analyse d'hétérogénéité de surface de polymorphes du D-mannitol en utilisant le modèle de Dorris & Gray.	104
3.14	Analyse d'hétérogénéité de surface des lots commerciaux Pearlitol 160C et Pearlitol 200SD, en utilisant le modèle de Dorris & Gray.	105
4.1	Schéma de la circulation d'air chaud, flèches rouges, pour le séchage par atomisation à co-courant (documentation Buchi).	119
4.2	Dessin explicatif du cryobroyeur utilisé lors de nos expériences (documentation Retsch).	119
4.3	Diffractionogrammes obtenus après séchage par atomisation de la forme commerciale Pearlitol 160C et la forme pure β mannitol.	122
4.4	Caractérisation par MEB de la forme β - SD et de la poudre commerciale P. 160C - SD (SD après séchage par atomisation).	123
4.5	Isothermes d'adsorption obtenues par DVS avec la sonde C_9 , du lot P. 160C et de la forme β pure après séchage par atomisation.	124
4.6	Hétérogénéité de surface du lot P.160C et la forme pure β mannitol avant et après séchage par atomisation.	125
4.7	Comparaison des diffractionogrammes obtenus avant et après cryobroyage des formes pures α et β mannitol.	126
4.8	Images obtenues avec le banc optique PVS830 pour l'échantillon α - CM pour les particules de plus grande taille.	127
4.9	Images obtenues avec le banc optique PVS830 pour l'échantillon α - CM montrant la diversité des particules présentes dans l'échantillon.	127
4.10	Caractérisation par MEB du lot α - CM (α après cryobroyage).	129
4.11	Caractérisation par MEB du lot β - CM, (β après cryobroyage).	130
4.12	Isothermes d'adsorption obtenues par DVS - C_9 de la forme β mannitol de départ et après cryobroyage.	131

4.13 Étude d'hétérogénéité par CGI des formes α et β mannitol après cryobroyage.	132
4.14 Étude par DRX de l'évolution dans le temps du lot α - CM. . . .	133
4.15 Détermination de la région de Henry lors de l'analyse des isothermes d'adsorption : exemple du β - SD/C ₉	134
4.16 Schéma des solides atomisées et cryobroyés. Les défauts morphologiques macroscopiques peuvent être "vu" tant que sites de haute énergie d'interaction.	137
4.17 Étude d'hétérogénéité des différents échantillons du polymorphe β mannitol : β après recristallisation, β - SD et β - CM.	137

Liste des tableaux

1.1	Forces typiques d'interactions intermoléculaires et intramoléculaires (Lee, 1991).	28
2.1	Évaluation de quelques solides d'intérêt pharmaceutique selon les critères toxicité, profil polymorphique et coût.	54
2.2	Nature du solvant et des mélanges et températures utilisés pour l'étude de solubilité du D-mannitol.	58
2.3	Conditions d'analyse avec la colonne Hi-Plex Ca USP L19 pour le dosage du mannitol et du sorbitol.	59
2.4	Résumé des résultats obtenus par DSC, enregistrés pendant le premier cycle de chauffe avec une rampe de température de 5 °C.min ⁻¹ . . .	72
3.1	État de l'art sur l'étude de la composante dispersive de l'énergie de surface de quelques solides d'intérêt pharmaceutique par CGI-DI .	87
3.2	Surface spécifique [m ² .g ⁻¹] des polymorphes du D-mannitol. . . .	95
3.3	Résumé des résultats d'angles de contact dynamique obtenus par montée capillaire.	98
3.4	Énergie de surface [mJ.m ⁻²] déterminée par montée capillaire pour les deux mannitols commerciaux.	100
3.5	Énergie de surface dispersive [mJ.m ⁻²] des différents lots du D-mannitol et le lot commercial du D-sorbitol (Neosorb P100T).	100
4.1	État de l'art sur l'étude par CGI de l'influence du broyage sur les propriétés de surface de molécules pharmaceutiques.	115
4.2	Étude de l'influence de la taille sur l'énergie de surface, à partir de la poudre commerciale Pearlitol 160C.	121
4.3	Énergie de surface dispersive [mJ.m ⁻²] avant et après séchage par atomisation du lot P. 160C et de la forme pure β mannitol.	125
4.4	Étude de la surface par CGI et DVS des formes α et β mannitol, avant et après cryobroyage.	128
4.5	Étude de la stabilité de la forme α - CM au cours du temps. . . .	133
4.6	Résumé des résultats pour comparer les effets de la taille et la morphologie sur l'énergie de surface.	136

Bibliographie

- Ahfat, N., G. Buckton, R. Burrows et M. D. Ticehurst (2000). « An exploration of inter-relationships between contact angle, inverse phase gas chromatography and triboelectric charging data ». In : *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 9.3, p. 271–276. ISSN : 09280987. DOI : [10.1016/S0928-0987\(99\)00063-9](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00063-9) (cf. p. 115).
- Bailey, R. A. et K. C. Persaud (1998). « Application of inverse gas chromatography to characterisation of a polypyrrole surface ». In : *Analytica Chimica Acta* 363.2-3, p. 147–156. ISSN : 00032670. DOI : [10.1016/S0003-2670\(98\)00084-1](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(98)00084-1) (cf. p. 45).
- Balard, H. (1997). « Estimation of the Surface Energetic Heterogeneity of a Solid by Inverse Gas Chromatography † ». In : *Langmuir* 13.5, p. 1260–1269. ISSN : 0743-7463. DOI : [10.1021/la951526d](https://doi.org/10.1021/la951526d) (cf. p. 46).
- Balard, H., A. Saada, J. Hartmann, O. A. And et E. Papirer (1996). « Estimation of the surface energetic heterogeneity of fillers by inverse gas chromatography ». In : *Macromolecular Symposia* 108.1, p. 63–80. ISSN : 10221360. DOI : [10.1002/masy.19961080107](https://doi.org/10.1002/masy.19961080107) (cf. p. 45).
- Bangham, D. H. et R. I. Razouk (1937). « Adsorption and the wettability of solid surfaces ». en. In : *Transactions of the Faraday Society* 33, p. 1459. ISSN : 0014-7672. DOI : [10.1039/tf9373301459](https://doi.org/10.1039/tf9373301459) (cf. p. 35).
- Bauer, M. (1999). « Polymorphism, its origin, its characteristics, its consequences, in the pharmaceutical field ». In : *STP pharma pratiques* 9.5, p. 354–362. ISSN : 1157-1497 (cf. p. 17, 18).
- (2003). « La cristallisation des molécules conséquences en termes de polymorphisme et faciès appliquées au domaine pharmaceutique concepts de base ». In : *STP Pharma Pratiques* 13.2, p. 1–15 (cf. p. 16, 17).
- (2004). « Cristallisation et polymorphisme - Applications ». In : *Techniques de l'ingénieur* AF3642, p. 1–16 (cf. p. 55, 77, 103, 112, 117).
- (2005). « Polymorphisme: Conséquences en pharmacie ». In : *Techniques de l'ingénieur* P1098 (cf. p. 11, 22).
- Boudriche, L., A. Chamayou, R. Calvet, B. Hamdi et H. Balard (2014). « Influence of different dry milling processes on the properties of an attapulgite clay, contribution of inverse gas chromatography ». In : *Powder Technology* 254, p. 352–363. ISSN : 00325910. DOI : [10.1016/j.powtec.2014.01.041](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.01.041) (cf. p. 78).
- Boudriche, L., R. Calvet, B. Hamdi et H. Balard (2011). « Effect of acid treatment on surface properties evolution of attapulgite clay: An application of inverse gas chromatography ». In : *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*

-
- Aspects* 392.1, p. 45–54. ISSN : 09277757. DOI : [10.1016/j.colsurfa.2011.09.031](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.09.031) (cf. p. 78).
- Boudriche, L., R. Calvet, B. Hamdi et H. Balard (2012). « Surface properties evolution of attapulgite by IGC analysis as a function of thermal treatment ». In : *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 399, p. 1–10. ISSN : 09277757. DOI : [10.1016/j.colsurfa.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.02.015) (cf. p. 45).
- Braun, D., S. Maas, N. Zencirci, C. Langes, N. Urbanetz et U. Griesser (2010). « Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of D-mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models. » In : *International journal of pharmaceutics* 385.1-2, p. 29–36. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2009.10.019](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.019) (cf. p. 56).
- Braun, J.-M., A. Lavoie et J. E. Guillet (1975). « Evaluation of a Gas Chromatographic Method for the Determination of Glass Transitions in Polymers ». In : *Macromolecules* 8.3, p. 311–315. ISSN : 0024-9297. DOI : [10.1021/ma60045a013](https://doi.org/10.1021/ma60045a013) (cf. p. 44, 88).
- Brum, J. et D. Burnett (2011). « Quantification of surface amorphous content using dispersive surface energy: the concept of effective amorphous surface area. » In : *AAPS PharmSciTech* 12.3, p. 887–92. ISSN : 1530-9932 (cf. p. 115, 116).
- Brunauer, S., P. Emmett et E. Teller (1938). *Adsorption of gases in multimolecular layers*. DOI : [10.1021/ja01269a023](https://doi.org/10.1021/ja01269a023) (cf. p. 24, 27, 49).
- Brunauer, S., L. S. Deming, W. E. Deming et E. Teller (1940). « On a Theory of the van der Waals Adsorption of Gases ». In : *Journal of the American Chemical Society* 62.7, p. 1723–1732. ISSN : 0002-7863. DOI : [10.1021/ja01864a025](https://doi.org/10.1021/ja01864a025) (cf. p. 25).
- Bruni, G., V. Berbenni, C. Milanese et A. Girella (2009). « Physico-chemical characterization of anhydrous D-mannitol ». In : *Journal of thermal analysis and Calorimetryanalysis and Calorimetry* 95.3, p. 871–876 (cf. p. 70, 73).
- Buckton, G. (1995). *Interfacial phenomena in drug delivery and targeting*. London : Hardwood Academic Publishers, p. 289. ISBN : 3-7186-5633-7 (cf. p. 31, 33, 43).
- Buckton, G. et H. Gill (2007). « The importance of surface energetics of powders for drug delivery and the establishment of inverse gas chromatography. » In : *Advanced drug delivery reviews* 59.14, p. 1474–9. ISSN : 0169-409X. DOI : [10.1016/j.addr.2007.06.017](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.06.017) (cf. p. 39, 45).
- Burger, A. (1979). « On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I ». In : *Microchimica Acta* II.3-4, p. 259–271 (cf. p. 55).
- Burger, A., J. O. Henck, S. Hetz, J. M. Rollinger, A. A. Weissnicht et H. Stöttner (2000). « Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 89.4, p. 457–68. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1002/\(SICI\)1520-6017\(200004\)89:4<457::AID-JPS3>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6017(200004)89:4<457::AID-JPS3>3.0.CO;2-G) (cf. p. 55, 56, 61, 66, 67, 70).
- Cao, W., S. Bates, G. E. Peck, P. L. D. Wildfong, Z. Qiu et K. R. Morris (2002). « Quantitative determination of polymorphic composition in intact compacts by parallel-beam X-ray powder diffractometry. » In : *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 30.4, p. 1111–9. ISSN : 0731-7085 (cf. p. 56).
- Cares-Pacheco, M. G., G. Vaca-Medina, R. Calvet, F. Espitalier, J.-J. Letourneau, A. Rouilly et E. Rodier (2014). « Physicochemical characterization of D-mannitol

- polymorphs: the challenging surface energy determination by inverse gas chromatography in the infinite dilution region. » In : *International journal of pharmaceuticals* 475.1-2, p. 69–81. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2014.08.029](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.029) (cf. p. 105, 107).
- Caron, V. (2006). « Mecanosynthèse et vitrification a l'état solide d'alliages moléculaires ». Thèse de doct. Université des Sciences et Technologie de Lille (cf. p. 56).
- Chamarchy, S. P. et R. Pinal (2008). « The nature of crystal disorder in milled pharmaceutical materials ». In : *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 331.1-2, p. 68–75. ISSN : 09277757. DOI : [10.1016/j.colsurfa.2008.06.040](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2008.06.040) (cf. p. 114, 115).
- Chemburkar, S. R., J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton et al. (2000). « Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development ». In : *Organic Process Research & Development* 4.5, p. 413–417. ISSN : 1083-6160. DOI : [10.1021/op000023y](https://doi.org/10.1021/op000023y) (cf. p. 21).
- Chieng, N., J. Aaltonen, D. Saville et T. Rades (2009). « Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation ». In : *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71.1, p. 47–54. ISSN : 0939-6411. DOI : [10.1016/j.ejpb.2008.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.06.022) (cf. p. 19).
- Conder, J. et C. Young (1979). *Physicochemical measurement by gas chromatography*. Royaume-Uni : John Wiley & Sons Ltd, p. 652. ISBN : 0471996742 (cf. p. 44, 108).
- Cornel, J., P. Kidambi et M. Mazzotti (2010). « Precipitation and Transformation of the Three Polymorphs of d-Mannitol ». In : *Industrial & Engineering Chemistry Research* 49.12, p. 5854–5862. ISSN : 0888-5885. DOI : [10.1021/ie9019616](https://doi.org/10.1021/ie9019616) (cf. p. 56, 62).
- Crowley, K. J. et G. Zografi (2002). « Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 91.2, p. 492–507. ISSN : 0022-3549 (cf. p. 113).
- Das, S., I. Larson, P. Young et P. Stewart (2009). « Surface energy changes and their relationship with the dispersibility of salmeterol xinafoate powders for inhalation after storage at high RH. » In : *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 38.4, p. 347–54. ISSN : 1879-0720. DOI : [10.1016/j.ejps.2009.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.08.007) (cf. p. 115).
- Derminot, J. (1981). *Physicochimie des polymères et surfaces par chromatographie en phase gazeuse*. Paris : Technique et documentation, p. 196. ISBN : 285206104X (cf. p. 44).
- Desprez, S. (2004). « Transformation de phases induites par broyage dans un composé moléculaire l'indométhacine ». Sciences des Matériaux. Université Lille1 (cf. p. 113).
- Dorris, G. M. et D. G. Gray (1979). « Adsorption, spreading pressure, and london force interactions of hydrocarbons on cellulose and wood fiber surfaces ». In :

-
- Journal of Colloid and Interface Science* 71.1, p. 93–106. ISSN : 00219797. DOI : [10.1016/0021-9797\(79\)90224-8](https://doi.org/10.1016/0021-9797(79)90224-8) (cf. p. 83–85).
- Drake, S. et G. Galilei (1981). *Cause, Experiment and Science: A Galilean Dialogue Incorporating a New English Translation of Galileo's "Bodies that Stay Atop Water, Or Move in It"*. Chicago : University of Chicago Press (cf. p. 30).
- Everett, D. H. (1950). « The thermodynamics of adsorption. Part II. Thermodynamics of monolayers on solids ». en. In : *Transactions of the Faraday Society* 46, p. 942. ISSN : 0014-7672. DOI : [10.1039/tf9504600942](https://doi.org/10.1039/tf9504600942) (cf. p. 81).
- Fafard, M., M. El-Kindi, H. Schreiber, G. Dipaola-Baranyi et A. Hor (1994). « Estimating surface energy variations of solids by inverse gas chromatography ». In : *Journal of Adhesion Science and Technology* 8.12, p. 1383–1394. ISSN : 0169-4243. DOI : [10.1163/156856194X00681](https://doi.org/10.1163/156856194X00681) (cf. p. 85, 86).
- Feeley, J. C., P. York, B. S. Sumby et H. Dicks (1998). « Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate , before and after micronisation ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 172, p. 89–96 (cf. p. 11, 77, 115).
- Feeley, J. C., P. York, B. S. Sumby et H. Dicks (2002). « Processing effects on the surface properties of α -lactose monohydrate assessed by inverse gas chromatography (IGC) ». en. In : *Journal of Materials Science* 37.1, p. 217–222. ISSN : 1573-4803. DOI : [10.1023/A:1013103521464](https://doi.org/10.1023/A:1013103521464) (cf. p. 45, 115, 116).
- Fichtner, F., D. Mahlin, K. Welch, S. Gaisford et G. Alderborn (2008). « Effect of surface energy on powder compactibility. » In : *Pharmaceutical research* 25.12, p. 2750–9. ISSN : 0724-8741. DOI : [10.1007/s11095-008-9639-7](https://doi.org/10.1007/s11095-008-9639-7) (cf. p. 115).
- Fowkes, F. M. (1962). « Determination of interfacial tensions, contact angles, and dispersion forces in surfaces by assuming additivity of intermolecular interactions in surfaces ». In : *The Journal of Physical Chemistry* 66.2, p. 382–382. ISSN : 0022-3654. DOI : [10.1021/j100808a524](https://doi.org/10.1021/j100808a524) (cf. p. 36, 49).
- Fowkes, F. M. (1964). « Attractive Forces at Interfaces ». In : *Industrial and Engineering Chemistry* 56.12, p. 40. DOI : [10.1021/ie50660a008](https://doi.org/10.1021/ie50660a008) (cf. p. 35–37, 49).
- Fronczek, F. R., H. N. Kamel et M. Slattery (2003). « Three polymorphs (α , β , and δ) of d -mannitol at 100 K ». en. In : *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* 59.10, o567–o570. ISSN : 0108-2701. DOI : [10.1107/S0108270103018961](https://doi.org/10.1107/S0108270103018961) (cf. p. 56).
- Gamble, J. F., M. Leane, D. Olusanmi, M. Tobyn, E. Supuk, J. Khoo et M. Naderi (2012). « Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials—a comparison with inverse gas chromatography. » In : *International journal of pharmaceutics* 422.1-2, p. 238–44. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2011.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.11.002) (cf. p. 115).
- Giddings, J. (1965). *Dynamics of Chromatography: Principles and theory*. Sous la dir. de J. Giddings et R. Keller. New York : Marcel Dekker. ISBN : 0-8247-1225-0 (cf. p. 92, 106).
- Good, R. et L. Girifalco (1960). « A theory for estimation of surface and interfacial energies. III. Estimation of surface energies of solids from contact angle data ». In : *The Journal of Physical Chemistry* 64.5, p. 561–565. ISSN : 0022-3654. DOI : [10.1021/j100834a012](https://doi.org/10.1021/j100834a012) (cf. p. 35).

- Good, R. J. (1992). « Contact angle, wetting, and adhesion: a critical review ». In : *Journal of Adhesion Science and Technology* 6.12, p. 1269–1302. ISSN : 0169-4243. DOI : [10.1163/156856192X00629](https://doi.org/10.1163/156856192X00629) (cf. p. 30, 32).
- Grimsey, I., M. Sunkersett, J. Osborn, P. York et R. Rowe (1999). « Interpretation of the differences in the surface energetics of two optical forms of mannitol by inverse gas chromatography and molecular modelling ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 191.1, p. 43–50. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/S0378-5173\(99\)00284-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00284-7) (cf. p. 45, 87).
- Grimsey, I., J. C. Feeley et P. York (2002). « Analysis of the surface energy of pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 91.2, p. 571–83. ISSN : 0022-3549 (cf. p. 45).
- Guenette, E., A. Barrett, D. Kraus, R. Brody, L. Harding et G. Magee (2009). « Understanding the effect of lactose particle size on the properties of DPI formulations using experimental design. » In : *International journal of pharmaceutics* 380.1-2, p. 80–8. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.002) (cf. p. 103).
- Guillet, J. E. et A. N. Stein (1970). « Study of crystallinity in polymers by use of molecular probes ». In : *Macromolecules* 3.1, p. 102–105. DOI : [10.1021/ma60013a023](https://doi.org/10.1021/ma60013a023) (cf. p. 88).
- Gupta, P., G. Chawla et A. K. Bansal (2004). « Physical Stability and Solubility Advantage from Amorphous Celecoxib: The Role of Thermodynamic Quantities and Molecular Mobility ». In : *Molecular Pharmaceutics* 1.6, p. 406–413. ISSN : 1543-8384. DOI : [10.1021/mp049938f](https://doi.org/10.1021/mp049938f) (cf. p. 22).
- Hancock, B. C. et M. Parks (2000). « What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals ? » In : *Pharmaceutical Research* 17.4 (cf. p. 113).
- Hao, H., W. Su, M. Barrett, V. Caron, A.-M. Healy et B. Glennon (2010). « A Calibration-Free Application of Raman Spectroscopy to the Monitoring of Mannitol Crystallization and Its Polymorphic Transformation ». In : *Organic Process Research & Development* 14.5, p. 1209–1214. ISSN : 1083-6160. DOI : [10.1021/op100142k](https://doi.org/10.1021/op100142k) (cf. p. 67, 70).
- Hasegawa, S., P. Ke et G. Buckton (2009). « Determination of the structural relaxation at the surface of amorphous solid dispersion using inverse gas chromatography. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 98.6, p. 2133–9. ISSN : 1520-6017. DOI : [10.1002/jps.21573](https://doi.org/10.1002/jps.21573) (cf. p. 89, 90, 115).
- Helen, H. J. et S. G. Gilbert (2006). « Moisture Sorption of Dry Bakery Products by Inverse Gas Chromatography ». In : *Journal of Food Science* 50.2, p. 454–458. ISSN : 00221147. DOI : [10.1111/j.1365-2621.1985.tb13426.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1985.tb13426.x) (cf. p. 45).
- Henck, J. O. et M. Kuhnert-Brandstätter (1999). « Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 88.1, p. 103–8. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1021/js9801945](https://doi.org/10.1021/js9801945) (cf. p. 19).
- Heng, J., F. Thielmann et D. R. Williams (2006). « The effects of milling on the surface properties of form I paracetamol crystals. » In : *Pharmaceutical research* 23.8, p. 1918–27. ISSN : 0724-8741. DOI : [10.1007/s11095-006-9042-1](https://doi.org/10.1007/s11095-006-9042-1) (cf. p. 77, 103, 114, 115).
- Hill, T. L. (1960). *Introduction to statistical thermodynamics*. Massachusetts : Addison-Wesley, p. 508. DOI : [10.1002/aic.690090133](https://doi.org/10.1002/aic.690090133) (cf. p. 81).

-
- Hill, T. L. (1949). « Physical Adsorption and the Free Volume Model for Liquids ». In : *The Journal of Chemical Physics* 17.6, p. 590. ISSN : 00219606. DOI : [10.1063/1.1747341](#) (cf. p. 81).
- Ho, R. et J. Y. Heng (2013). « A Review of Inverse Gas Chromatography and its Development as a Tool to Characterize Anisotropic Surface Properties of Pharmaceutical Solids ». In : *KONA Powder and Particle Journal* 30, p. 164–180. ISSN : 0288-4534. DOI : [10.14356/kona.2013016](#) (cf. p. 45).
- Ho, R., S. J. Hinder, J. F. Watts, S. E. Dilworth, D. R. Williams et J. Y. Y. Heng (2010). « Determination of surface heterogeneity of D-mannitol by sessile drop contact angle and finite concentration inverse gas chromatography. » In : *International journal of pharmaceutics* 387.1-2, p. 79–86. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2009.12.011](#) (cf. p. 87, 104, 105, 135).
- Ho, R., M. Naderi, J. Y. Y. Heng, D. R. Williams, F. Thielmann, P. Bouza, A. R. Keith, G. Thiele et al. (2012). « Effect of milling on particle shape and surface energy heterogeneity of needle-shaped crystals. » In : *Pharmaceutical research* 29.10, p. 2806–16. ISSN : 1573-904X. DOI : [10.1007/s11095-012-0842-1](#) (cf. p. 45, 73, 77, 115).
- Hoelgaard, A. et N. Moller (1983). « Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 15.2, p. 213–221. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/0378-5173\(83\)90144-8](#) (cf. p. 21).
- Izutsu, K., C. Yomota et N. Aoyagi (2007). « Inhibition of mannitol crystallization in frozen solutions by sodium phosphates and citrates. » In : *Chemical & pharmaceutical bulletin* 55.4, p. 565–70. ISSN : 0009-2363 (cf. p. 57).
- Izutsu, K.-I., S. O. Ocheda, N. Aoyagi et S. Kojima (2004). « Effects of sodium tetraborate and boric acid on nonisothermal mannitol crystallization in frozen solutions and freeze-dried solids. » In : *International journal of pharmaceutics* 273.1-2, p. 85–93. ISSN : 0378-5173. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2003.12.024](#) (cf. p. 57).
- Jaroniec, M. et R. Madey (1988). « Physical adsorption on heterogeneous solids ». eng. In : *Studies in physical and theoretical chemistry* 59. ISSN : 0167-6881 (cf. p. 47, 78, 85).
- Jones, M. D., P. Young et D. Traini (2012). « The use of inverse gas chromatography for the study of lactose and pharmaceutical materials used in dry powder inhalers. » In : *Advanced drug delivery reviews* 64.3, p. 285–93. ISSN : 1872-8294. DOI : [10.1016/j.addr.2011.12.015](#) (cf. p. 115).
- Kaelble, D. H. (1970). « Dispersion-Polar Surface Tension Properties of Organic Solids ». In : *The Journal of Adhesion* 2.2, p. 66–81. ISSN : 0021-8464. DOI : [10.1080/0021846708544582](#) (cf. p. 38).
- Kalinkova, G. (1996). « Polymorphism of azlocillin sodium ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 135.1-2, p. 111–114. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/0378-5173\(95\)04407-8](#) (cf. p. 22).
- Kim, A. I., M. J. Akers et S. L. Nail (1998). « The physical state of mannitol after freeze-drying: effects of mannitol concentration, freezing rate, and a noncrystallizing cosolute. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 87.8, p. 931–5. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1021/js980001d](#) (cf. p. 57).

- Kocbek, P., S. Baumgartner et J. Kristl (2006). « Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. » In : *International journal of pharmaceutics* 312.1-2, p. 179–86. ISSN : 0378-5173. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2006.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.01.008) (cf. p. 22).
- Lee, L. (1991). *Fundamentals of adhesion*. Sous la dir. de L. Lee. New York : Plenum Press, p. 454. ISBN : 978-0306434709 (cf. p. 28, 30).
- Lim, R. T. Y., W. K. Ng et R. B. Tan (2010). « Amorphization of pharmaceutical compound by co-precipitation using supercritical anti-solvent (SAS) process (Part I) ». In : *The Journal of Supercritical Fluids* 53.1-3, p. 179–184. ISSN : 08968446. DOI : [10.1016/j.supflu.2010.01.003](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2010.01.003) (cf. p. 113).
- (2013). « Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing ». In : *Powder Technology* 240, p. 79–87. ISSN : 00325910. DOI : [10.1016/j.powtec.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.07.004) (cf. p. 115).
- Luner, P. E., Y. Zhang, Y. A. Abramov et M. T. Carvajal (2012). « Evaluation of Milling Method on the Surface Energetics of Molecular Crystals Using Inverse Gas Chromatography ». In : *Crystal Growth & Design* 12.11, p. 5271–5282. ISSN : 1528-7483. DOI : [10.1021/cg300785z](https://doi.org/10.1021/cg300785z) (cf. p. 115).
- Maas, S. G., G. Schaldach, E. M. Littringer, A. Mescher, U. J. Griesser, D. E. Braun, P. E. Walzel et N. A. Urbanetz (2011). « The impact of spray drying outlet temperature on the particle morphology of mannitol ». In : *Powder Technology* 213.1-3, p. 27–35. ISSN : 00325910. DOI : [10.1016/j.powtec.2011.06.024](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.06.024) (cf. p. 122, 123).
- Maxwell, J. (1875). « On the dynamical evidence of the molecular constitution of bodies ». In : *Nature* 11, p. 357–359. DOI : [10.1038/011357a0](https://doi.org/10.1038/011357a0) (cf. p. 29).
- Miyaniishi, H., T. Nemoto, M. Mizuno, H. Mimura, S. Kitamura, Y. Iwao, S. Noguchi et S. Itai (2013). « Evaluation of crystallization behavior on the surface of nifedipine solid dispersion powder using inverse gas chromatography. » In : *Pharmaceutical research* 30.2, p. 502–11. ISSN : 1573-904X. DOI : [10.1007/s11095-012-0896-0](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0896-0) (cf. p. 90).
- Mohammadi-Jam, S. et K. Waters (2014). « Inverse gas chromatography applications: A review ». In : *Advances in Colloid and Interface Science*. ISSN : 00018686. DOI : [10.1016/j.cis.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.07.002) (cf. p. 44).
- Mullins, J. D. et T. J. Macek (2006). « Some pharmaceutical properties of novobiocin ». In : *Journal of the American Pharmaceutical Association* 49.4, p. 245–248. ISSN : 00959553. DOI : [10.1002/jps.3030490417](https://doi.org/10.1002/jps.3030490417) (cf. p. 22).
- Newell, H. E. et G. Buckton (2004). « Inverse gas chromatography: investigating whether the technique preferentially probes high energy sites for mixtures of crystalline and amorphous lactose. » In : *Pharmaceutical research* 21.8, p. 1440–4. ISSN : 0724-8741 (cf. p. 87, 115, 116).
- Newell, H. E., G. Buckton, D. A. Butler, F. Thielmann et D. R. Williams (2001). « The Use of Inverse Phase Gas Chromatography to Measure the Surface Energy of Crystalline, Amorphous, and Recently Milled Lactose ». en. In : *Pharmaceutical Research* 18.5, p. 662–666. ISSN : 1573-904X. DOI : [10.1023/A:1011089511959](https://doi.org/10.1023/A:1011089511959) (cf. p. 45, 116).

-
- Nezzal, A., L. Aerts, M. Verspaille, G. Henderickx et A. Redl (2009). « Polymorphism of sorbitol ». In : *Journal of Crystal Growth* 311.15, p. 3863–3870. ISSN : 00220248. DOI : [10.1016/j.jcrysgro.2009.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2009.06.003) (cf. p. 22, 70, 104).
- Nunes, C., R. Suryanarayanan, C. E. Botez et P. W. Stephens (2004). « Characterization and crystal structure of D-mannitol hemihydrate. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 93.11, p. 2800–9. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1002/jps.20185](https://doi.org/10.1002/jps.20185) (cf. p. 56).
- Ohta, M. et G. Buckton (2004). « Determination of the changes in surface energetics of cefditoren pivoxil as a consequence of processing induced disorder and equilibration to different relative humidities ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 269.1, p. 81–88. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2003.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.08.015) (cf. p. 114, 115).
- Olusanmi, D., K. J. Roberts, M. Ghadiri et Y. Ding (2011). « The breakage behaviour of Aspirin under quasi-static indentation and single particle impact loading: effect of crystallographic anisotropy. » In : *International journal of pharmaceutics* 411.1-2, p. 49–63. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2011.03.039](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.039) (cf. p. 77).
- Oss, C. van (1993). « Acid—base interfacial interactions in aqueous media ». In : *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 78, p. 1–49. ISSN : 09277757. DOI : [10.1016/0927-7757\(93\)80308-2](https://doi.org/10.1016/0927-7757(93)80308-2) (cf. p. 35).
- Otte, A. et M. T. Carvajal (2011). « Assessment of milling-induced disorder of two pharmaceutical compounds. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 100.5, p. 1793–804. ISSN : 1520-6017. DOI : [10.1002/jps.22415](https://doi.org/10.1002/jps.22415) (cf. p. 115).
- Otte, A., Y. Zhang, M. T. Carvajal et R. Pinal (2012). « Milling induces disorder in crystalline griseofulvin and order in its amorphous counterpart ». en. In : *CrystEngComm* 14.7, p. 2560. ISSN : 1466-8033. DOI : [10.1039/c2ce06365d](https://doi.org/10.1039/c2ce06365d) (cf. p. 115).
- Owens, D. K. et R. C. Wendt (1969). « Estimation of the surface free energy of polymers ». In : *Journal of Applied Polymer Science* 13.8, p. 1741–1747. ISSN : 00218995. DOI : [10.1002/app.1969.070130815](https://doi.org/10.1002/app.1969.070130815) (cf. p. 35, 38).
- Papirer, E., E. Brendle, H. Balard et C. Vergelati (2000). « Inverse gas chromatography investigation of the surface properties of cellulose ». In : *Journal of Adhesion Science and Technology* 14.3, p. 321–337. ISSN : 0169-4243. DOI : [10.1163/156856100742627](https://doi.org/10.1163/156856100742627) (cf. p. 45).
- Pereira Neto, B. (2014). « Microsphères nanocomposites pour l'administration nasale de médicaments ». Thèse de doct. Université Fédérale de Rio G. do Norte, UFRN (cf. p. 118).
- Phuoc, N.-H., R.-P.-T. Luu, A. Munafo, P. Ruelle, H. Nam-Tran, M. Buchmann et U. W. Kesselring (1986). « Determination of partial solubility parameters of lactose by gas-solid chromatography ». In : *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75.1, p. 68–72. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1002/jps.2600750116](https://doi.org/10.1002/jps.2600750116) (cf. p. 86).
- Phuoc, N.-H., H. Nam-Tran, M. Buchmann et U. W. Kesselring (1987). « Determination of partial and total cohesion parameters of caffeine, theophylline, and methylp-hydroxybenzoate by gas-solid chromatography ». In : *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76.5, p. 406–410. ISSN : 00223549. DOI : [10.1002/jps.2600760514](https://doi.org/10.1002/jps.2600760514) (cf. p. 86).

- Pilcer, G., N. Wauthoz et K. Amighi (2012). « Lactose characteristics and the generation of the aerosol. » In : *Advanced drug delivery reviews* 64.3, p. 233–56. ISSN : 1872-8294. DOI : [10.1016/j.addr.2011.05.003](#) (cf. p. 116).
- Planinsek, O., J. Zadnik, M. Kunaver, S. Srcic et A. Godec (2010). « Structural evolution of indomethacin particles upon milling: time-resolved quantification and localization of disordered structure studied by IGC and DSC. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 99.4, p. 1968–81. ISSN : 1520-6017. DOI : [10.1002/jps.21986](#) (cf. p. 87, 113, 115).
- Reverchon, E. et I. De Marco (2006). « Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter ». In : *The Journal of Supercritical Fluids* 38.2, p. 146–166. ISSN : 08968446. DOI : [10.1016/j.supflu.2006.03.020](#) (cf. p. 22).
- Rodier, E., S. Del Confetto et S. Patry (2007). « Cours sur l'adsorption gazeuse à des fins de caractérisation ». <http://nte.enstimac.fr/STP/co/C2.html> (cf. p. 23).
- Rouquerol, F., L. Luciani, P. Llewellyn et J. Rouquerol (2003). « Texture des matériaux pulvérulents ou poreux ». In : *Techniques de l'ingénieur* p1050 (cf. p. 25, 49).
- Rouquerol, F., J. Rouquerol et K. Sing (1999). *Adsorption by powders and porous solids*. London : Academic Press, p. 467 (cf. p. 24, 25, 27, 41, 49, 91, 94).
- Rowe, R. C., P. Sheskey, W. G. Cook et M. E. Fenton (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sous la dir. de London : Pharmaceutical Press. 7th editio. ISBN : 978 0 85711 027 5 (cf. p. 53).
- Rudzinski, W., J. Jagiello et Y. Grillet (1982). « Physical adsorption of gases on heterogeneous solid surfaces: Evaluation of the adsorption energy distribution from adsorption isotherms and heats of adsorption ». In : *Journal of Colloid and Interface Science* 87.2, p. 478–491. ISSN : 00219797. DOI : [10.1016/0021-9797\(82\)90345-9](#) (cf. p. 47, 78, 85).
- Rulison, C. (1999). « So you want to measure surface energy ». Charlotte NC (cf. p. 99).
- Ruthven, D. (1984). *Principles of Adsorption and Adsorption Processes*. New York : Wiley, p. 464. ISBN : 978-0-471-86606-0 (cf. p. 81).
- Saxena, a., J. Kendrick, I. Grimsey et L. Mackin (2007). « Application of molecular modelling to determine the surface energy of mannitol. » In : *International journal of pharmaceuticals* 343.1-2, p. 173–80. ISSN : 0378-5173. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2007.05.019](#) (cf. p. 87, 105).
- Schultz, J., L. Lavielle et C. Martin (1987). « The Role of the Interface in Carbon Fibre-Epoxy Composites ». In : *The Journal of Adhesion* 23.1, p. 45–60. ISSN : 0021-8464. DOI : [10.1080/00218468708080469](#) (cf. p. 85).
- Shariare, M. H., M. de Matas, P. York et Q. Shao (2011). « The impact of material attributes and process parameters on the micronisation of lactose monohydrate. » In : *International journal of pharmaceuticals* 408.1-2, p. 58–66. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2011.01.047](#) (cf. p. 115, 116).
- Smidsrod, O. et J. E. Guillet (1969). « Study of polymer-solute interactions by Gas Chromatography ». In : *Macromolecules* 2.3, p. 272–227. DOI : [10.1021/ma60009a012](#) (cf. p. 88).
- Storey, R. et I. Ymen, éd. (2011). *Solid state characterization of pharmaceuticals*. Chichester : Willey-Blackwell, p. 526. ISBN : 978-1-405-13494-1 (cf. p. 25).

-
- Sun, C. et J. C. Berg (2003). « The effective surface energy of heterogeneous solids measured by inverse gas chromatography at infinite dilution ». In : *Journal of Colloid and Interface Science* 260.2, p. 443–448. ISSN : 00219797 (cf. p. 117).
- Sunkersett, M., I. Grimsey, S. Doughty, J. Osborn, P. York et R. Rowe (2001). « The changes in surface energetics with relative humidity of carbamazepine and paracetamol as measured by inverse gas chromatography ». In : *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13.2, p. 219–225. ISSN : 09280987. DOI : [10.1016/S0928-0987\(01\)00105-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00105-1) (cf. p. 45, 87).
- Surana, R., L. Randall, A. Pyne, N. M. Vemuri et R. Suryanarayanan (2003). « Determination of Glass Transition Temperature and in Situ Study of the Plasticizing Effect of Water by Inverse Gas Chromatography ». en. In : *Pharmaceutical Research* 20.10, p. 1647–1654. ISSN : 1573-904X. DOI : [10.1023/A:1026199604374](https://doi.org/10.1023/A:1026199604374) (cf. p. 88, 115).
- Tang, P., H.-K. Chan, H. Chiou, K. Ogawa, M. D. Jones, H. Adi, G. Buckton, R. K. Prud'homme et al. (2009). « Characterisation and aerosolisation of mannitol particles produced via confined liquid impinging jets. » In : *International journal of pharmaceutics* 367.1-2, p. 51–7. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2008.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.024) (cf. p. 70, 103).
- Thielmann, F. et D. Williams (2000). « Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Maltose in Abhängigkeit von der relativen Feuchtigkeit mittels Inverser Gas chromatographie ». ger. In : *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 96.7, p. 255–257. ISSN : 0012-0413 (cf. p. 88).
- Thielmann, F., D. J. Burnett et J. Y. Y. Heng (2007). « Determination of the surface energy distributions of different processed lactose. » en. In : *Drug development and industrial pharmacy* 33.11, p. 1240–53. ISSN : 0363-9045. DOI : [10.1080/03639040701378035](https://doi.org/10.1080/03639040701378035) (cf. p. 115).
- Ticehurst, M., R. Rowe et P. York (1994). « Determination of the surface properties of two batches of salbutamol sulphate by inverse gas chromatography ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 111.3, p. 241–249. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/0378-5173\(94\)90347-6](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)90347-6) (cf. p. 45, 86, 115).
- Ticehurst, M., P. York, R. Rowe et S. Dwivedi (1996). « Characterisation of the surface properties of α -lactose monohydrate with inverse gas chromatography, used to detect batch variation ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 141.1-2, p. 93–99. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/0378-5173\(96\)04619-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(96)04619-4) (cf. p. 86, 87).
- Tong, H. H. Y., B. Y. Shekunov, P. York et A. H. L. Chow (2006). « Predicting the aerosol performance of dry powder inhalation formulations by interparticulate interaction analysis using inverse gas chromatography. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 95.1, p. 228–33. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1002/jps.20519](https://doi.org/10.1002/jps.20519) (cf. p. 87).
- Tong, H. H. Y., B. Y. Shekunov, P. York et A. H. L. Chow (2001). « Characterization of Two Polymorphs of Salmeterol Xinafoate Crystallized From Supercritical Fluids ». en. In : *Pharmaceutical Research* 18.6, p. 852–858. ISSN : 1573-904X. DOI : [10.1023/A:1011000915769](https://doi.org/10.1023/A:1011000915769) (cf. p. 87).
- Tozuka, Y., Y. Miyazaki et H. Takeuchi (2010). « A combinational supercritical CO₂ system for nanoparticle preparation of indomethacin. » In : *International journal*

- of pharmaceutics* 386.1-2, p. 243–8. ISSN : 1873-3476. DOI : [10.1016/j.ijpharm.2009.10.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.044) (cf. p. 22).
- Tranchant, J., P. Arpino, A. Prévôt, J. Serpinet, A. Vergnol et P. Witier (1995). *Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse*. Mason S.A. Paris, p. 699. ISBN : 2-225-84681-2 (cf. p. 86, 97, 108).
- Trowbridge, L., I. Grimsey et P. York (1998). « Influence of milling on the surface properties of acetaminophen ». In : *Pharm. Sci* (cf. p. 112, 115).
- Voelkel, A., K. Adamska, B. Strzemieska et K. Batko (2008). *Determination of Hansen solubility parameters of solid materials by inverse gas-solid chromatography*. DOI : [10.1556/ACHrom.20.2008.1.1](https://doi.org/10.1556/ACHrom.20.2008.1.1) (cf. p. 46).
- Voelkel, A. et J. Fall (1995). « The use of the Flory-Huggins interaction parameter for the characterization of vacuum distillation residue fractions of mineral oils ». In : *Chromatographia* 41.7-8, p. 414–418. ISSN : 0009-5893. DOI : [10.1007/BF02318615](https://doi.org/10.1007/BF02318615) (cf. p. 45).
- Waals, J. van der (1873). « On the continuity of gaseous and liquid states ». Thèse de doct. University Leiden : University of Leiden (cf. p. 29).
- Ward, G. H. et R. K. Schultz (1995). « Process-Induced Crystallinity Changes in Albuterol Sulfate and Its Effect on Powder Physical Stability ». In : *Pharmaceutical research* 12.5, p. 773–779. DOI : [10.1023/A:1016232230638](https://doi.org/10.1023/A:1016232230638) (cf. p. 11, 77).
- Washburn, E. W. (1921). « The Dynamics of Capillary Flow ». In : *Physical Review* 17.3, p. 273–283. ISSN : 0031-899X. DOI : [10.1103/PhysRev.17.273](https://doi.org/10.1103/PhysRev.17.273) (cf. p. 42).
- Williams, N. A., Y. Lee, G. P. Poll et T. A. Jennings (1986). « The Effects of Cooling Rate on Solid Phase Transitions and Associated Vial Breakage Occurring in Frozen Mannitol Solutions ». en. In : *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 40.4, p. 135–141. ISSN : 1948-2124 (cf. p. 55).
- Wu, S. (1973). « Polar and Nonpolar Interactions in Adhesion ». In : *The Journal of Adhesion* 5.1, p. 39–55. ISSN : 0021-8464. DOI : [10.1080/00218467308078437](https://doi.org/10.1080/00218467308078437) (cf. p. 35).
- Wu, T. et L. Yu (2006). « Surface crystallization of indomethacin below Tg. » In : *Pharmaceutical research* 23.10, p. 2350–5. ISSN : 0724-8741. DOI : [10.1007/s11095-006-9023-4](https://doi.org/10.1007/s11095-006-9023-4) (cf. p. 90).
- Ylä-Mäihäniemi, P. P., J. Y. Y. Heng, F. Thielmann et D. R. Williams (2008). « Inverse gas chromatographic method for measuring the dispersive surface energy distribution for particulates. » In : *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* 24.17, p. 9551–7. ISSN : 0743-7463. DOI : [10.1021/la801676n](https://doi.org/10.1021/la801676n) (cf. p. 85, 101, 104).
- Yonemochi, E., Y. Yoshioka, Y. Yoshihashi et K. Terada (2006). « Application of XRD-DSC system to the optimization of manufacturing process for the freeze-dried pharmaceuticals ». In : *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 85.3, p. 693–697. ISSN : 1388-6150. DOI : [10.1007/s10973-005-7655-y](https://doi.org/10.1007/s10973-005-7655-y) (cf. p. 55).
- York, P., M. Ticehurst, J. Osborn, R. Roberts et R. Rowe (1998). « Characterisation of the surface energetics of milled dl-propranolol hydrochloride using inverse gas chromatography and molecular modelling ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 174.1-2, p. 179–186. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/S0378-5173\(98\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00247-6) (cf. p. 112, 115).

-
- Yoshinari, T. (2003). « Crystallisation of amorphous mannitol is retarded using boric acid ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 258.1-2, p. 109–120. ISSN : 03785173. DOI : [10.1016/S0378-5173\(03\)00155-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00155-8) (cf. p. 57).
- Young, T. (1805). « An essay on the cohesion of fluids ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 95, p. 65–87 (cf. p. 30, 49).
- Yu, L. (2001). « Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. » In : *Advanced drug delivery reviews* 48.1, p. 27–42. ISSN : 0169-409X (cf. p. 57).
- Yu, L., N. Milton, E. G. Groleau, D. S. Mishra et R. E. Vansickle (1999). « Existence of a mannitol hydrate during freeze-drying and practical implications. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 88.2, p. 196–8. ISSN : 0022-3549. DOI : [10.1021/js980323h](https://doi.org/10.1021/js980323h) (cf. p. 56).
- Zhou, Q. et K. R. Cadwallader (2004). « Inverse gas chromatographic method for measurement of interactions between soy protein isolate and selected flavor compounds under controlled relative humidity. » In : *Journal of agricultural and food chemistry* 52.20, p. 6271–7. ISSN : 0021-8561. DOI : [10.1021/jf049273u](https://doi.org/10.1021/jf049273u) (cf. p. 45).

Résumé

Caractérisation des solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialités, confrontation à d'autres techniques

Le polymorphisme revêt un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique puisqu'il concerne plus de 80% des principes actifs (PA). Les différences de propriétés physicochimiques entre deux polymorphes peuvent influencer sur la mise en forme galénique de la molécule active, sa biodisponibilité, sa stabilité lors du stockage voire même sur son activité.

D'un point de vue industriel, l'hétérogénéité de surface d'un solide pharmaceutique semble jouer un rôle fondamental, lors de sa mise en forme mais aussi lors de son stockage. Néanmoins, les interactions de surface avec l'environnement de ce type de solides sont des phénomènes de faible amplitude et donc très difficiles à quantifier. Les techniques de mouillabilité, les plus utilisées, relient le travail d'adhésion à l'énergie de surface par la mesure de l'angle de contact entre le solide et un liquide. La valeur de l'énergie de surface obtenue, n'a qu'un caractère statistique qui caractérise un comportement macroscopique global du solide d'étude. Cette notion perd toute signification à l'échelle microscopique et donc ne répond pas aux besoins actuels de l'industrie pharmaceutique. L'objectif de cette étude est donc de quantifier l'anisotropie énergétique de surface des solides d'intérêt pharmaceutique. La Chromatographie Gazeuse Inverse (CGI) apparaît alors comme une méthode de choix pour caractériser les propriétés de surface de solides divisés.

L'étude de l'énergie de surface par CGI à dilution infinie, au travers d'une étude rigoureuse du domaine de Henry, nous a permis de distinguer, en surface, les formes polymorphes α , β et δ du D-mannitol. De plus, elle nous a permis de faire un lien entre la composante dispersive de l'énergie de surface et des procédés de génération et de mise en forme, tels que l'atomisation et le cryobroyage. Les augmentations d'énergie de surface à la suite de ces procédés ont été attribués aux changements intrinsèques de la particule, telles que sa taille et sa morphologie.

Mots clés : Solides pharmaceutiques, Chromatographie Gazeuse Inverse, Polymorphisme, Caractérisation de surface, Séchage par atomisation, Cryobroyage.

Abstract

Characterization of organic solids by inverse gas chromatography : potential, confrontation with other techniques.

The polymorphism phenomenon is of great interest in the pharmaceutical field since it concerns more than 80% of the active pharmaceutical ingredients (API). Differences in physicochemical properties between polymorphs are known to influence the formatting dosage of the active molecule (compression during tableting), bioavailability, toxicity and stability under storage conditions.

From an industrial point of view, the surface heterogeneity of pharmaceutical solids seems to play a fundamental role in formatting but also during storage. However, organic solid's surface interactions are small amplitude phenomenon and therefore very difficult to quantify. Wettability techniques, the most commonly used, relate the work of adhesion to the surface energy by measuring the contact angle between the solid and a liquid. The value of the surface energy obtained has a statistical nature that characterizes a global macroscopic behavior of the solid. This concept becomes meaningless at microscopic level and therefore does not respond to the existing and growing needs of the pharmaceutical industry. The objective of this study is to quantify the anisotropic surface energy of pharmaceutical solids. The inverse gas chromatography (IGC) will appears as the technique of choice for characterizing divided solid surface properties.

The study of the surface energy using IGC at infinite dilution, through a rigorous study of Henry's domain, allowed us to distinguish the polymorphic forms α , β and δ of D-mannitol. In addition, we were able to make a connection between the dispersive component of the solid's surface energy and the generation and forming processes, such as spray drying (SD) and cryo-milling (CM). Surface energy increments after SD and CM were attributed to changes of the intrinsic characteristics of the particles such as size and morphology.

Keywords : Pharmaceutical solids, Inverse Gas Chromatography, Polymorphism, Surface characterisation, Spray-drying, Cryo-milling.